

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MIGUEL TOBIAS BAHIA

DINÂMICA DE POPULAÇÕES CELULARES E FARMACOCINÉTICA: UM MODELO
INTEGRADO PARA O REMODELAMENTO ÓSSEO

CURITIBA PR

2019

MIGUEL TOBIAS BAHIA

DINÂMICA DE POPULAÇÕES CELULARES E FARMACOCINÉTICA: UM MODELO
INTEGRADO PARA O REMODELAMENTO ÓSSEO

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Métodos Numéricos em Engenharia pelo Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos em Engenharia, Setor de Tecnologia, Centro Politécnico da Universidade Federal do Paraná.

Área de concentração: *Mecânica Computacional*.

Orientador: Mildred Ballin Hecke.

Coorientador: Emílio Graciliano Ferreira Mercuri.

CURITIBA PR

2019

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

B151d

Bahia, Miguel Tobias

Dinâmica de populações celulares e farmacocinética: um modelo integrado para o remodelamento ósseo [recurso eletrônico] / Miguel Tobias Bahia. – Curitiba, 2019.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos em Engenharia, 2019.

Orientador: Mildred Ballin Hecke – Coorientador: Emílio Graciliano Ferreira Mercuri.

1. Modelos matemáticos. 2. Farmacocinética. 3. Ossos. 4. Fraturas – Tratamento. 5. Osteoporose. 6. Fêmur. I. Universidade Federal do Paraná. II. Hecke, Mildred Ballin. III. Mercuri, Emílio Graciliano Ferreira. IV Título.

CDD: 511.34

Bibliotecário: Elias Barbosa da Silva CRB-9/1894



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MÉTODOS NUMÉRICOS
EM ENGENHARIA - 40001016030P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MÉTODOS NUMÉRICOS EM ENGENHARIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **MIGUEL TOBIAS BAHIA** intitulada: **DINÂMICA DE POPULAÇÕES CELULARES E FARMACOCINÉTICA: UM MODELO INTEGRADO PARA O REMODELAMENTO ÓSSEO**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 28 de Fevereiro de 2019.

EMILIO GRACILIANO FERREIRA MERCURI
Presidente da Banca Examinadora

MARCELO DE MEDEIROS PINHEIRO
Avaliador Externo (UNIFESP)

JOSETE BARBOSA CRUZ MEIRA
Avaliador Externo (USP)
IVAN MOURA BELO
Avaliador Externo (UTFPR)
JUCELIO TOMAS PEREIRA
Avaliador Externo (UFPR)
ROBERTO DALLEDONE MACHADO
Avaliador Interno (UFPR)

*Aos meus queridos pais José (in memoriam) e Olinda,
minha amada Hanen
e meus tesouros Pedro e Ernesto.*

AGRADECIMENTOS

*Ceux qui passent par nous, n'allez pas seul, ne nous laissez pas seuls.
Laisser un peu d'eux-mêmes, prendre un peu de nous.*
Le Petit Prince, Antoine de Saint-Exupéry. ([SAINT-EXUPERY, 2010](#))

Aos meus orientadores Mildred Ballin Hecke e Emílio Graciliano Ferreira Mercuri pela oportunidade de realizar este trabalho e me encantar com a Biomecânica.

Aos professores que participaram de minha formação acadêmica, entre eles cito o Milton Procópio de Borba (UDESC), o Renato Barbieri (UDESC), o Eduardo Alberto Fancello (UFSC) e o Roberto Dalledone Machado (UFPR).

Ao Prof. Marcelo Krajnc Alves (UFSC), orientador do meu mestrado, pelo infinito conhecimento, humildade e anos de companheirismo.

Aos professores Jucélio Tomás Pereira (UFPR), Roberto Daledone Machado (UFPR), Ivan Moura Belo (UTFPR), Marcelo de Medeiros Pinheiro (UNIFESP) e Josete Barbosa Cruz Meira (USP) pela disponibilidade e interesse em participar da banca examinadora.

Aos que contribuíram mesmo que indiretamente, com profissionalismo e solidariedade, como a revisora Monica Campiteli (USP), a Simone A. dos Santos Hinsching (IFSC) e o Jair Anjos (UFPR).

Ao IFSC - Campus Joinville por propiciar o meu afastamento das atividades profissionais como docente.

Aos amigos da Escola Técnica Tupy, do Colégio Estadual Osvaldo Aranha, da música, do IFSC e tantos outros, pelos churrascos animados, conversas e por me lembrar que há vida além da universidade.

Aos meus pais por me amarem incondicionalmente e me ensinarem o gosto pela leitura e pelo conhecimento.

À minha amada Hanen por caminhar ao meu lado e não me deixar desistir.

Aos meus filhos Pedro e Ernesto que me fazem uma pessoa melhor e mais feliz.

O capitão tornou a ler o cartão do rei, depois perguntou, Poderás dizer-me para que queres o barco, Para ir à procura da ilha desconhecida, Já não há ilhas desconhecidas, O mesmo me disse o rei, O que ele sabe de ilhas, aprendeu-o comigo, É estranho que tu, sendo homem do mar, me digas isso, que já não há ilhas desconhecidas, homem da terra sou eu, e não ignoro que todas as ilhas, mesmo as conhecidas, são desconhecidas enquanto não desembarcarmos nelas, Mas tu, se bem entendi, vais à procura de uma onde nunca ninguém tenha desembarcado, Sabê-lo-ei quando lá chegar, Se chegares, Sim, às vezes naufraga-se pelo caminho, mas, se tal me viesse a acontecer, deverias escrever nos anais do porto que o ponto a que cheguei foi esse, (...)

JOSÉ SARAMAGO em O conto da ilha desconhecida (SARAMAGO; PIZA, 1998)

LISTA DE PUBLICAÇÕES

Partes desta pesquisa de doutorado foram publicadas na forma de artigos científicos. Segue uma relação das principais publicações.

Periódico:

- Bahia, M. T., Hecke, M. B., Mercuri, E. G. F., Image-based anatomical reconstruction and pharmaco-mediated bone remodeling model applied to a femur with subtrochanteric fracture: a subject-specific finite element study. **Medical Engineering and Physics**, <<https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2019.05.005>>

Congressos e simpósios:

- Bahia, M. T., Mercuri, E. G. F., Hecke, M. B., A physiologically based pharmacokinetics model for bone-seeking agents. **6º Encontro Nacional de Engenharia Biomecânica**, Águas de Lindóia, São Paulo, Brazil, 2018, <[doi://10.26678/ABCM.ENEBI2018.EEB18-0061](https://doi.org/10.26678/ABCM.ENEBI2018.EEB18-0061)>.
- Bahia, M. T., Mercuri, E. G. F., Hecke, M. B., Bone remodeling based on cells activities and pharmacokinetics. **Proceedings of the XXXVIII Ibero-Latin American Congress on Computational Methods in Engineering CILAMCE**, Brazilian Association for Computational Methods in Engineering (ABMEC), Florianópolis, Santa Catarina, Brazil, 2017, <[doi:10.20906/CPS/CILAMCE2017-0867](https://doi.org/10.20906/CPS/CILAMCE2017-0867)>.
- Bahia, M. T., Mercuri, E. G. F., Hecke, M. B. Remodelamento ósseo baseado na dinâmica de populações celulares com ação de agente anti-reabsortivo, **Anais do II Simpósio de Métodos Numéricos em Engenharia**, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil, 2017.
- Bahia, M. T., Mercuri, E. G. F., Hecke, M. B. Análise estrutural via MEF de um fêmur reconstruído a partir de imagens de tomografia com mapeamento de densidades, **Anais do I Simpósio de Métodos Numéricos em Engenharia**, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil, 2016.
- Bahia, M. T., Mercuri, E. G. F., Hecke, M. B. FE analyses of a reconstructed femur with mapping of inhomogeneous isotropic material properties from CT images, **Proceedings of the VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering ECCOMAS**, Crete Island, Greece, 2016.

- Bahia, M. T., Hecke, M. B., Daniel, A. L. Bone remodeling based on cell culture. **11th. World Congress on Computational Mechanics WCCM**, Barcelona, Spain, 2014.

RESUMO

O osso adapta continuamente sua microarquitetura, repara microdanos e preserva sua integridade estrutural e bioquímica no processo de remodelamento ósseo. No nível tecidual, tal processo envolve a ação orquestrada de células ósseas como os osteoblastos e osteoclastos, e mediadores bioquímicos, tais como o trinômio RANK-RANKL-OPG, o paratormônio, fatores de crescimento, prostaglandina, e outros. Desequilíbrios no processo natural de remodelamento ósseo remetem a doenças como a osteoporose, a osteopenia e a doença de Paget. Neste trabalho, é desenvolvido um modelo matemático para o remodelamento ósseo baseado no comportamento das populações celulares ósseas, integrando o efeito de medicação antireabsortiva e estímulos mecanobiológicos. Um modelo farmacocinético baseado em fisiologia fornece a concentração do medicamento nos órgãos e tecidos do corpo humano. O tecido ósseo é modelado por 4 compartimentos representando a superfície e a matriz óssea para os ossos cortical e trabecular. A concentração do medicamento no osso alimenta uma função reguladora que modifica a dinâmica das populações celulares ósseas, regida aqui por um sistema de equações diferenciais ordinárias. Adota-se como estímulo mecânico, a densidade de energia de deformação avaliada na microescala, mediante técnicas da micromecânica do contínuo. A simulação numérica é realizada em um modelo de elementos finitos específico do paciente construído a partir de imagens de tomografia computadorizada (TC). Tal modelo incorpora as características individualizadas de geometria, distribuição não-homogênea de propriedades materiais e de condições de contorno do paciente em estudo. Um mapeamento da distribuição não-homogênea de propriedades materiais isotrópicas extraída das imagens de TC alimentou o modelo material de elementos finitos. As imagens médicas utilizadas na simulação foram de um fêmur com fratura atípica na região subtrocantérica associada ao uso prolongado de bisfosfonato. Os sistemas de equações diferenciais para os modelos farmacológico e de populações celulares, a reconstrução por imagens, o mapeamento de propriedades materiais e a análise por elementos finitos foram implementados no Matlab e o pós-processamento realizado no Paraview. O procedimento de reconstrução baseado em imagens e a análise por elementos finitos do osso fraturado implementados na pesquisa oferecem uma maneira inovadora de analisar fraturas buscando recuperar o estado do material anterior a falha. A simulação numérica do modelo proposto, incluindo a regulação farmacológica, resultou em um aumento na fração de volume ósseo, no biomarcador para a densidade de massa óssea, e também em um espessamento do osso cortical, principalmente na região diafisária, indicando que o modelo captura razoavelmente bem o comportamento adaptativo do osso em resposta aos estímulos farmacológico e mecanobiológicos. Entretanto, o método ainda requer significativa intervenção e expertise do usuário, limitando sua incorporação na rotina clínica.

Palavras-chave: Remodelamento ósseo. Farmacocinética. Elementos finitos. Fratura atípica. Osteoporose.

ABSTRACT

Bone has its microarchitecture continuously adapted, microdamages repaired and structural and biochemical integrity preserved through a process of bone remodeling. At the tissue level, this process involves the orchestrated action of bone cells such as osteoblasts and osteoclasts, and biochemical mediators such as the RANK-RANKL-OPG trinomial, parathormone, growth factors, prostaglandin, among others. Imbalances in the natural bone remodeling process commonly lead to diseases such as osteoporosis, osteopenia, and Paget's disease. Here we develop a mathematical model for the bone remodeling based on the behavior of bone cells populations, integrating the effect of antiresorptive medication and mechanobiological stimuli. A Physiologically Based Pharmacokinetics model (PBPK) provides the drug concentration in the organs and tissues of the human body. The bone tissue is modeled as 4 compartments that represent the surface and the bone matrix of the cortical and trabecular bones. The drug concentration in the bone feeds a regulatory function that modifies the dynamics of the bone cells populations, governed here by a system of ordinary differential equations. As a mechanical stimulus, the strain energy density evaluated at the microscale was determined by a homogenization procedure from the micromechanics of the continuum. Numerical simulation is performed in a patient-specific finite element model constructed from computed tomography (CT) medical images. The model incorporates the individualized characteristics of geometry, non-homogeneous distribution of material properties and boundary conditions of the patient. A mapping of the nonhomogeneous distribution of isotropic material properties extracted from the CT images fed the finite element material model. The image used in the simulation presented a femur with characteristics of an atypical fracture in the subtrochanteric region associated with the prolonged use of bisphosphonate. Differential equation systems for the pharmacological and cell population models, image reconstruction, material property mapping and finite element analysis were implemented in Matlab and post-processing was performed in Paraview. The image-based reconstruction procedure and the finite element analysis of the fractured bone offer an innovative way of analyzing fractures and recover the state of the material before the failure. The numerical simulation of the proposed model including pharmacological regulation resulted in an increase in bone volume fraction, in the biomarker for bone mass density, and also in thickening of the cortical bone, especially in the diaphyseal region, indicating that the model captures reasonably well the adaptive behavior of the bone in response to pharmacological and mechanobiological stimuli. However, the method still requires significant intervention and expertise of the user, limiting its incorporation into clinical routine.

Keywords: Bone remodeling. Pharmacokinetics. Finite elements. Atypical fracture. Osteoporosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – O guindaste de Fairbairn. Fonte: Wikipedia (2017).	46
Figura 2 – As trajetórias de esforço de Culmann para o guindaste de Fairbairn são comparadas à orientação trabecular no fêmur proximal observada por von Meyer, na reprodução de Wolff do desenho original. Fonte: (WOLFF, 1893) apud (VICECONTI <i>et al.</i> , 2004)	47
Figura 3 – Mudança da estrutura trabecular pós-fratura. Os padrões trabeculares mudam em resposta a mudanças de carregamento. Fonte: (WOLFF, 1893) apud (GROSS, 2008)	48
Figura 4 – Esquema detalhado da estrutura do osso cortical e trabecular (BARKAOUI, 2012).	52
Figura 5 – Representação de um ciclo de remodelamento ósseo. Inicialmente, a fase de reabsorção envolve osteoclastos. Macrófagos atuam durante a fase de inversão que precede a de formação óssea. Os osteoblastos são responsáveis por formar a nova estrutura óssea depositando uma matriz osteóide. Finalmente, o osso é mineralizado durante a fase de quiescência concluindo o novo ciclo de remodelamento (RIEGER, 2011).	53
Figura 6 – Regiões definindo o modelo de remodelamento de Frost, que diferencia a resposta adaptativa do esqueleto adolescente e adulto (FROST, 1964).	55
Figura 7 – Regiões definindo as zonas de remodelamento no modelo de Huiskes (HUISKES <i>et al.</i> , 1987).	56
Figura 8 – Representação da velocidade do remodelamento ósseo em função do estímulo (BARKAOUI, 2012)	57
Figura 9 – Modelo de remodelamento proposto por McNamara e Prendergast (2007) utilizando estímulos por deformação e microdanos.	58
Figura 10 – Relações entre a frequência de ativação e BMUs (HAZELWOOD <i>et al.</i> , 2001).	58
Figura 11 – A história dos bisfosfonatos (RUSSELL, 2011).	63
Figura 12 – Regiões do fêmur e localização de fraturas. Adaptado de Jones (2016)	66

Figura 13 – Modelo de fratura atípica que apresenta sintomas semelhantes aos de uma fratura de estresse de tipo insuficiência. Um córtex completo, único, fratura transversal no lado de tração (lateral) do fêmur leva a irritação ou ruptura da camada de tecido mole periosteal exterior do osso. A reação inclui um pequeno calo (preto) de rápida formação óssea que tenta estabilizar o periósteo, e o paciente apresenta o que parece ser uma fratura de estresse de tipo insuficiência. Fonte: (GEISSLER; BAJAJ; FRITTON, 2015)	68
Figura 14 – Desenho representando o processo de remodelamento ósseo com a formação e reabsorção mediadas respectivamente, por osteoclastos e osteoblastos, e regidas pelos osteócitos. Estes atuam no remodelamento de forma semelhante a um mestre construtor ou um regente de orquestra, sinalizando para os osteoblastos e osteoclastos que reagem de acordo com os estímulos mecânicos/bioquímicos recebidos. Arte: Miguel T. Bahia.	72
Figura 15 – Diagrama representando os possíveis efeitos da deformação do tecido nos osteócitos. A deformação na matriz óssea circundando os osteócitos poderia causar uma perturbação no fluido ósseo produzindo tensões de cisalhamento ou ainda uma perturbação na membrana da célula. Fonte: (BONEWALD; JOHNSON, 2008)	73
Figura 16 – Diagrama da rede de osteócitos mostrando o fluxo de fluido ao longo dos dendritos nas canalículas. A velocidade do fluido intersticial ósseo deforma os elementos transversais de ligação do dendrito para a parede canalicular. Fonte: (RIEGER, 2011)	73
Figura 17 – Cílio. Imagem de microscópio eletrônico de um cílio na superfície de um osteoblastos (esquerda) e diagrama da composição de um cílio (direita). Observa-se a presença de microtubos dentro do cílio (MALONE <i>et al.</i> , 2007).	74
Figura 18 – Diagrama da estrutura da matriz pericelular do osteócito e o esqueleto de actina intracelular. (a) Corte transversal de uma canalícula. (b) Corte longitudinal de uma canalícula antes e após a deformação induzida pela velocidade do fluido intersticial ósseo. (c) Representação esquemática do citoesqueleto. (d) o equilíbrio de representação das forças aplicadas sobre os elementos transversais. Fonte: (YOU <i>et al.</i> , 2001).	75
Figura 19 – Esquema do posicionamento e da forma da integrina na superfície dos osteócitos. Esquema de Wang <i>et al.</i> (2007), representando a seção transversal de uma canalícula para ilustrar a arquitetura do sistema de amplificação da deformação com a integrina (direita). Representação de uma integrina localizada na fronteira do espaço intracelular (esquerda). Fonte: Adaptado de Rieger (2011)	76
Figura 20 – Modelo de Komarova(2003) representando as regulações autócrinas e parácrinas entre osteoblastos e osteoclastos (KOMAROVA <i>et al.</i> , 2003).	80

Figura 21 – Modelo de Martin e Buckland-Wright(2004) para a reabsorção óssea (MARTIN; BUCKLAND-WRIGHT, 2004).	81
Figura 22 – Modelo de Lemaire, Tobin et al.(2004) para o remodelamento ósseo (LEMAIRE <i>et al.</i> , 2004).	81
Figura 23 – Modelo de Komarova (2005) incorporando o efeito do hormônio da paratireóide (PTH) (KOMAROVA, 2005).	82
Figura 24 – Modelo de Moroz, Crane et al. (2006) para o remodelamento ósseo (MOROZ <i>et al.</i> , 2006).	82
Figura 25 – Modelo de Maldonado (2006) que inclui a produção de <i>ON</i> e <i>PGE₂</i> (MALDONADO <i>et al.</i> , 2006)	83
Figura 26 – Modelo de Wimpenny e Moroz (2007) para o princípio de regulação alostérica de uma proteína. A molécula reguladora (ligante) se fixa na proteína do receptor para evitar que o substrato se conecte (WIMPENNY; MOROZ, 2007).	83
Figura 27 – Modelo de Pivonka et al. (2008) para a dinâmica de populações celulares ósseas (PIVONKA <i>et al.</i> , 2008)	84
Figura 28 – Desenho esquemático atualizado representando o modelo de Lemaire (LEMAIRE <i>et al.</i> , 2004). A linhagem osteoblástica inclui os não-comprometidos (<i>OB_u</i>), precursores (<i>OB_p</i>), ativos (<i>OB_a</i>) e ainda células apoptóticas e osteócitos (<i>OC_y</i>). A linhagem osteoclástica inclui os osteoclastos precursores (<i>OC_p</i>), ativos (<i>OC_a</i>) e células apoptóticas. O modelo também incorpora o trinômio RANK-RANKL-OPG e a proteína sinalizadora TGF- β e o hormônio PTH. Arte: Miguel T. Bahia	85
Figura 29 – Simulação do modelo de Lemaire para a evolução temporal das populações ósseas de osteoblastos precursores (<i>OB_p</i>), osteoblastos ativos (<i>OB_a</i>) e osteoclastos ativos (<i>OC_a</i>). O hormônio PTH é administrado a uma taxa constante de 1000 pM/dia a partir do 20º dia, induzindo a um aumento da concentração de <i>OB_p</i> , <i>OB_a</i> e <i>OC_a</i> . Fonte: Elaborada pelo autor baseado no trabalho de Lemaire <i>et al.</i> (2004)	89
Figura 30 – Representação micromecânica para o osso cortical, constituída por poros vasculares e matriz óssea extravascular. Fonte: (SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013)	91
Figura 31 – Modelo de mecanoregulação implementado por Scheiner (SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013)	92
Figura 32 – Modelo ilustrativo dos processos básicos da farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME). As setas indicam o transporte da droga. Fonte: EUPATI (2016).	98

Figura 33 – Um modelo de multicompartmento representando os processos farmacocinéticos. Os compartimentos são numerados de 1 a 6. r_{ij} é a taxa de movimento da droga do compartimento i para o compartimento j . A droga do compartimento 1 (local de absorção) é movida para o compartimento 2 (sangue) onde é equilibrada com o compartimento 3 (distribuição), e eliminada no compartimento 4 (excreção) e 5 (metabolismo). Adaptado de Gieschke e Serafin (2013)	99
Figura 34 – Modelo de monocompartmento. Considera apenas um compartimento central e eliminação renal.	102
Figura 35 – Modelo de monocompartmento (injeção intravenosa). 1 infusão de 200 mg em 2 h.	103
Figura 36 – Modelo de monocompartmento (injeção intravenosa). Múltiplas infusões de fármaco. 200 mg de fármaco durante 5 h a cada 24 h.	104
Figura 37 – Modelo de bicompartimento. Considera um compartimento central e um compartimento plasmático representando o sangue.	104
Figura 38 – Modelo de bicompartimento (injeção intravenosa). 40 mg de fármaco durante 5 h a cada 24 h. Nesta simulação o compartimento central envia continuamente a dose recebida $D(t)$ sem eliminação e sem refluxo da droga até zerar a concentração. Quando a concentração no compartimento central é zerada, a concentração do compartimento plasmático decresce, voltando a crescer quando a infusão no compartimento central é reiniciada.	106
Figura 39 – Modelo de bicompartimento. Considera um compartimento central e um compartimento plasmático representando o sangue.	106
Figura 40 – Modelo de bicompartimento (injeção intravenosa). 1 dose de 40mg do fármaco durante 2h [20 mg/h]. Após o término da infusão, o compartimento plasmático necessita de cerca de 14 h para eliminar totalmente a droga. . . .	107
Figura 41 – Modelo de bicompartimento (injeção intravenosa). Múltiplas infusões de fármaco. 40 mg de fármaco durante 5 h a cada 24 h. Adotando o período de 24 h para as infusões, as concentrações em ambos os compartimentos atingem o valor zero.	108
Figura 42 – Modelo de bicompartimento (injeção intravenosa). Múltiplas infusões de fármaco. 40 mg de fármaco durante 5 h a cada 8 h. A redução do período entre as infusões permite que a concentração da droga no compartimento plasmático mantenha um valor diferente de zero.	108
Figura 43 – Esquema para resolução de equações diferenciais utilizando a transformada de Laplace. Adaptado de http://engineering.electrical-equipment.org/ . Acesso em março de 2017.	110

Figura 44 – Farmacocinética baseada na fisiologia. Órgãos principais envolvidos nos processos farmaco-cinéticos. Setas vermelhas e azuis indicam fluxo de sangue arterial e venoso, respectivamente. Drogas administradas por via oral entram na circulação sanguínea principalmente pela veia porta, ou seja, após absorção pelo trato gastrointestinal e primeira passagem pelo fígado. o fígado pode transportar a droga de volta para o trato gastrointestinal através da biliar. A droga pode ser ligada ao ou tomada por células sanguíneas vermelhas ou ligadas a outras proteínas de ligação ao plasma. A droga livre pode ser eliminada do corpo por excreção pela urina ou metabolismo no fígado. Fonte: (GIESCHKE; SERAFIN, 2013)	111
Figura 45 – Modelo para o órgão utilizado na abordagem PBPK, onde $c_A(c_V)$ é a concentração da droga no sistema arterial (venoso), Q é o fluxo de sangue através do órgão com volume V e coeficiente de partição R e c é a concentração da droga no órgão.	113
Figura 46 – Modelo PBPK com eliminação de droga, onde $c_A(c_{V1}, c_{V2}, c_V)$ é a concentração da droga no sistema arterial (venoso); Q, Q_1, Q_2 fluxo de sangue através dos órgãos com volume V_b, V_1, V_2 e coeficientes de partição R, R_1, R_2 , respectivamente; e c_b, c_1, c_2 são as concentrações da droga no sangue e órgãos e r_{out} é a taxa de eliminação da droga do órgão 2. Adaptado de Gieschke e Serafin (2013).	114
Figura 47 – Evolução temporal da concentração da droga no sangue e em 2 órgãos segundo o modelo PBPK com eliminação de droga. A figura apresenta dois cenários, sendo que em um deles a eliminação da droga está ativa e as concentrações tendem a zero (linhas cheias) e em outro a eliminação da droga é bloqueada resultando em concentrações não nulas no regime permanente (linhas finas). Fonte: Gieschke e Serafin (2013)	115
Figura 48 – Tomografia computadorizada. Fonte: Technology (2016).	119
Figura 49 – Atenuação de raios X por uma placa de chumbo em função da espessura. Fonte: Elaborada pelo autor.	120
Figura 50 – Segmentação da imagem. Fonte: Technology (2016).	120
Figura 51 – Escaneamentos de TC podem ser utilizados para se obter densidade volumétrica e parâmetros geométricos da vértebra (A, sagital; B, parassagital; C, frontal) e locais periféricos (D, tíbia distal; E, radio distal). Regiões periféricas podem ser escaneadas com resolução mais alta para permitir a visualização de trabéculas individuais. Fontes: Fig. A-C Anderson (2010). Fig. D e E Bauer e Link (2009)	121
Figura 52 – Atenuação de raios X e voxels. Fonte: Technology (2016).	122
Figura 53 – Voxels. Fonte: Technology (2016).	122
Figura 54 – Voxel e fatia. Fonte: Adaptado de Technology (2016).	123

Figura 55 – Imagem TC de 16 bits e os números TC correspondentes a escala de cinza dos pixels da imagem. Fonte: Technology (2016).	124
Figura 56 – Escala de cinza e HU. Imagem meramente ilustrativa. Fonte: Technology (2016).	126
Figura 57 – Sequência básica no método de elementos finitos. Fonte: Adaptado de University of Cambridge (2019).	127
Figura 58 – Discretização com elementos finitos tetraédricos de 4 nós. Fonte: Elaborado pelo autor.	128
Figura 59 – Tipos mais comuns de elementos finitos. Fonte: Elaborado pelo autor. . . .	129
Figura 60 – Estágios típicos em uma análise por elementos finitos. Fonte: Adaptado de Akin (2005).	131
Figura 61 – Escaneamento por TC de uma fratura bilateral de fêmur sem trauma. O doador é uma mulher diagnosticada com osteoporose. Imagem gentilmente cedida pelo Prof. Marcelo de Medeiros Pinheiro (UNIFESP).	132
Figura 62 – Diagrama dos procedimentos empregados para construir o modelo de EF específico do assunto.	134
Figura 63 – Sequência empregada para construir o modelo de EF específico do assunto. Inicialmente, as imagens de TC são empilhadas formando uma matriz 3D da imagem; em seguida, as imagens são segmentadas para extrair o fêmur, todos os componentes conectados são rotulados para identificar os fragmentos ósseos e registrados de modo a recuperar o fêmur original sem fratura. A segunda etapa consiste em processo de discretização de EF, mapeamento de propriedades materiais e definição de condições de contorno.	135
Figura 64 – Procedimentos básicos aplicados a cada imagem de fatia CT. Operações morfológicas de dilatação, erosão, desfocagem e re-thresholding também foram desenvolvidas para suavizar o contorno dos fragmentos do fêmur, usando funções embutidas do Matlab da Caixa de Ferramentas de Processamento de Imagens.	137
Figura 65 – Um tetraedro com volume positivo: os vértices A, B, C, constituem um circuito no sentido anti-horário quando visto do lado oposto ao D.	138
Figura 66 – Exemplos de relações entre módulo de elasticidade e densidade aparente disponíveis na literatura.	139
Figura 67 – Histograma e frequência cumulativa da imagem tridimensional do fêmur. A forma bimodal revela os tipos ósseos corticais e trabeculares.	140
Figura 68 – Densidades avaliadas a partir de imagens de TC e exportadas para a malha FE. Diferentes vistas da malha do fêmur com valores em escala de cinza. . .	141
Figura 69 – Fêmur reconstruído (Fig. 69a) e discretizado em uma malha de elementos finitos com 13114 nós e 61372 elementos tetraédricos (Fig. 69b).	141

Figura 70 – Visão geral do procedimento de remodelamento ósseo integrando a dinâmica das populações de células ósseas e um modelo farmacocinético de base fisiológica. Carregamentos mecânicos e concentração local de droga são convertidos em estímulo para o modelo. Uma representação micromecânica é utilizada para homogeneização e redução das densidades de energia de deformação para um nível de matriz óssea extravascular. Arte: Preparado pelo autor.	145
Figura 71 – Diagrama para o modelo proposto de remodelamento ósseo unificado. Um modelo farmacocinético fornece a concentração plasmática do fármaco que contribui para a evolução das populações de células ósseas. Fonte: Elaborado pelo autor.	146
Figura 72 – Modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK). Q termos são taxas de fluxo de sangue, c termos são concentrações. A entrada arterial está à direita e o efluente venoso à esquerda. Fonte: Elaborado pelo autor.	147
Figura 73 – Modelo compartimental para o tecido ósseo. Fonte: Preparado pelo autor. .	150
Figura 74 – Esboço do modelo de populações de células ósseas. A densidade de energia de deformação avaliada na microescala (microSED) e a concentração de fármaco desempenham um papel regulador na dinâmica das populações de células. Arte: Miguel T. Bahia.	151
Figura 75 – Representação micromecânica do osso como material compósito bifásico de poros "vasculares" e matriz óssea "extravascular" com frações de volume f_{vas} e f_{bm} , respectivamente. Poros vasculares hospedam osteoblastos e osteoclastos em vários estágios de diferenciação e uma grande variedade de fatores bioquímicos. Arte: Miguel T. Bahia.	157
Figura 76 – Detalhe da carga aplicada ao fêmur, forças nas juntas distribuídas no acetábulo e forças adutoras distribuídas no trocânter maior. Visualização desenvolvida em Matlab. Elaborado pelo autor.	160
Figura 77 – Casos de carga adotados na simulação de remodelamento ósseo. A fim de obter uma distribuição de carga mais realista, foram combinados 3 casos de carga simulando um padrão de marcha humana. As cargas concentradas especificadas na Tab. 13 foram convertidas em carregamentos proporcionalmente distribuídos no acetábulo e no trocânter maior do fêmur simulando as forças abdutores e adutoras extremas que atuam no fêmur proximal durante um ciclo de marcha.	161
Figura 78 – Distribuição das densidades no fêmur reconstruído e na seção longitudinal. Visualização em Paraview 5.0 software (Sandia National Laboratory, Kitware Inc, Los Alamos National Laboratory).	163

Figura 79 – Tensão equivalente de Drucker-Prager e tensões principais 1 e 3 obtidas na análise por EF do fêmur com módulo de elasticidade isotrópico não homogêneo e condições de contorno definidas na Tab. 13.	164
Figura 80 – Deformações principais 1, 2 e 3 obtidas na análise por EF do fêmur com módulo de elasticidade isotrópico não homogêneo, condições de contorno definidas na Tab. 13.	165
Figura 81 – Na esquerda, funções de taxa definida por partes, adaptada de Jacobs (1994) e na direita, a área de superfície específica conforme Martin (1983). Fonte: (RÜBERG, 2003).	167
Figura 82 – Algoritmo do modelo de Stanford isotrópico. Fonte: Elaborado pelo autor. .	168
Figura 83 – Evolução das densidades de um fêmur osteoporótico através do modelo de remodelamento ósseo de Stanford isotrópico. As densidades iniciais foram acessadas de imagens de TC e transferidas ao modelo MEF. Adotou-se uma relação linear entre os valores dos pixels em escala de cinza [0,255] com as densidades ósseas. Modelo implementado em linguagem Matlab com pós-processamento no Paraview 5.0.0. Fonte: Elaborada pelo autor.	169
Figura 84 – Simulação pelo modelo monocompartimental para o medicamento com 1 infusão intravenosa por 4 horas de 10 mg. Fonte: Elaborada pelo autor. . . .	170
Figura 85 – Simulação pelo modelo monocompartimental para o alendronato com doses orais diárias de 10 mg. Fonte: Elaborada pelo autor.	171
Figura 86 – Simulação pelo modelo farmacológico bicompartimental com doses orais diárias de 10 mg. Fonte: Elaborada pelo autor.	172
Figura 87 – Implementação do modelo de PBPK proposto. Um regime de dosagem de 10 mg de droga / dia por infusão intravenosa durante um período de 4 horas. O gráfico mostra a taxa de infusão de drogas e quantidades em cada órgão / tecido. Fonte: Elaborado pelo autor.	173
Figura 88 – Concentração de fármaco em cada órgão / tecido para um regime de dosagem de 10 mg de fármaco por dia por perfusão intravenosa ao longo de um período de 4 horas. Fonte: Elaborado pelo autor.	174
Figura 89 – Distribuição da droga nos ossos trabecular e cortical para um regime de dosagem de 10 mg de droga / dia por infusão intravenosa durante um período de 4 horas. Fonte: Elaborado pelo autor.	174
Figura 90 – Implementação do modelo de PBPK proposto. Um regime de dosagem de 70 mg de fármaco por semana por via oral. O gráfico mostra a taxa de infusão de drogas e quantidades em cada órgão/tecido. Fonte: Elaborado pelo autor. .	175
Figura 91 – Concentração de droga em cada órgão / tecido para um regime de dosagem de 70 mg de droga por semana via oral. Fonte: Elaborado pelo autor.	176

Figura 92 – As quantidades previstas de fármaco trabecular e cortical óssea para um regime de dosagem de 70 mg de fármaco por via oral/semana. Fonte: Elaborado pelo autor.	176
Figura 93 – Efeito previsto do fármaco usando um modelo sigmoidal E_{max} , considerando as quantidades ósseas trabeculares e corticais durante o tratamento com 15 mg de fármaco ao dia por infusão intravenosa durante um período de 4 horas. Fonte: Elaborado pelo autor.	177
Figura 94 – Dinâmica de populações de células ósseas formadas por pré-osteoblastos, osteoblastos ativos e osteoclastos ativos e evolução da densidade de massa óssea (DMO). Estímulo mecânico por SED. Sem estímulo de agente antireabsortivo. Fonte: Elaborado pelo autor.	179
Figura 95 – Dinâmica de populações de células ósseas formadas por pré-osteoblastos, osteoblastos ativos e osteoclastos ativos e evolução da densidade de massa óssea (DMO). Estímulo mecânico por SED. Com estímulo de agente antireabsortivo. Fonte: Elaborado pelo autor.	180
Figura 96 – Simulação da osteoporose pós-menopáusica e seu tratamento no modelo de populações celulares. Intervenção farmacológica iniciada a partir do 200º dia. Dinâmica das células ósseas (direita) e a fração volumétrica da matriz óssea (esquerda). Fonte: Elaborada pelo autor.	181
Figura 97 – Evolução temporal da fração de volume da matriz óssea com e sem tratamento farmacológico. Tratamento farmacológico iniciado a partir do 200º dia. Considerou-se uma fração de volume inicial f_{bm} igual a 0.95. Fonte: Elaborado pelo autor.	182
Figura 98 – Distribuição de densidades no fêmur. Figs. 98a, 98b e 98c mostram a configuração inicial, após 120 e 240 ciclos, respectivamente.	183
Figura 99 – Corte transversal do fêmur na região diafisária 60 mm acima da extremidade inferior do fêmur: (a), (b) e (c) são as densidades iniciais, após 120 ciclos e 240 ciclos, respectivamente; (d), (e) e (f) correspondem à segmentação da região cortical (adicionando áreas 1 e 2) no tempo inicial, após 120 ciclos e 240 ciclos, respectivamente. Segmentação de imagens utilizando algoritmo de agrupamento K-means foi adotado para avaliar o aumento percentual da região cortical.	184

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critério da OMS para diagnóstico clínico da osteoporose. (SZULC; BOUX-SEIN, 2011)	61
Tabela 2 – Fármacos disponíveis para o tratamento da osteoporose (RUSSELL <i>et al.</i> , 2008)	65
Tabela 3 – Achados clínicos e radiográficos comuns nas fraturas atípica e osteoporótica do fêmur	66
Tabela 4 – Critérios para o diagnóstico das fraturas atípicas do fêmur	68
Tabela 5 – Valores e descrição dos parâmetros utilizados na simulação do modelo de remodelamento ósseo. Valores extraídos do trabalho de Lemaire <i>et al.</i> (2004)	88
Tabela 6 – Parâmetros farmacocinéticos utilizados na simulação (infusões múltiplas). Extraídos de GALLO-NETO (2012)	103
Tabela 7 – Tipos de infusões e expressão matemática equivalente	111
Tabela 8 – Parâmetros utilizados na simulação. Extraídos de Gieschke e Serafin (2013)	116
Tabela 9 – Valores típicos de HU para alguns tecidos. Fonte: (WIKIPÉDIA, 2015)	126
Tabela 10 – Valores de μ (em cm^{-1}) para materiais com distintas energias de fótons. Elaborada a partir de tabelas da National Institute of Standards and Technology (NIST) de coeficientes de atenuação de massa de raios X (NIST, 2017; ARGENTA, 2011).	127
Tabela 11 – Parâmetros fisiológicos utilizados no modelo PBPK.	149
Tabela 12 – Parâmetros utilizados na simulação do modelo de remodelamento ósseo. Valores extraídos do Refs. Lemaire <i>et al.</i> (2004) exceto $k_i (i = 7, \dots, 12)$ e k_{BA} ajustado pelo autor	154
Tabela 13 – Casos de carga usados no modelo FE referentes a uma marcha de caminhada padrão. Magnitude e orientação das forças em relação aos planos frontal e sagital (HAMBLI <i>et al.</i> , 2016; CARTER; FYHRIE; WHALEN, 1987).	162
Tabela 14 – Comparação entre os modelos não homogêneo e homogêneo.	163
Tabela 15 – Parâmetros farmacocinéticos do medicamento para uma administração oral de 70 mg. Fonte: bula do medicamento e (BAN <i>et al.</i> , 2011)	170
Tabela 16 – Parâmetros farmacocinéticos do medicamento 10 mg para infusão intravenosa contínua durante 4 h. Fonte: bula do medicamento e (CHEN <i>et al.</i> , 2012)	170
Tabela 17 – Parâmetros farmacodinâmicos para o modelo PK-PD descrevendo a farmacocinética dos agentes que buscam o osso e a razão dos dados urinários em um tratamento virtual.	177

Tabela 18 – Densidade média de cinza (ρ_{μ}), desvio padrão (σ) em [g / cm³] e porcentagem de cada tipo de osso durante iterações de procedimento para a seção transversal do fêmur ilustrada em Fig. 99. 184

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PGE_2	prostaglandina E_2
ADME	absorção, distribuição, metabolismo e excreção
BF	bisfosfonatos
BMU	Unidade de Massa Óssea
CNTP	Condições Normais de Temperatura e Pressão
CTX-I	Carboxitelopectídeo de ligação cruzada do colágeno tipo I
DICOM INTERNATIONAL	<i>Digital Imaging and Communication in Medicine</i>
DMO	Densidade Mineral Óssea
DXA	raio-x de dupla energia
FC	Farmacocinético
GSDF	<i>Grayscale Standard Display Function</i>
HU	unidades Hounsfield
ISCD	<i>International Society for Clinical Densitometry</i>
MEF	Método de Elementos Finitos
NIH	<i>Consensus Development Panel on Osteoporosis</i>
NIST	National Institute of Standards and Technology
OMS	Organização Mundial de Saúde
ON	óxido nítrico
OPG	Osteoprotegerina
PBPK	farmacocinéticos baseados em fisiologia
PTH1-34	teriparatida ou forma recombinante do hormônio paratireoide
PTH1-84	hormônio da paratireoide ou paratormônio
RANK	receptor ativador do fator nuclear κB
RANKL	ligante para o receptor de ativação do fator nuclear κB
SERM	moduladores seletivos do receptor do estrogênio
TC	Tomografia Computadorizada
TGF- β	fator de transformação de crescimento beta
TRH	terapia de reposição hormonal
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VGA	<i>Video Graphics Array</i>
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

C^s — Valor de C para atingir o fluxo de diferenciação média

D_A — Taxa de apoptose de osteoclastos pelo $TGF - \beta$

d_B — Taxa de diferenciação de osteoblastos responsivos

D_C — Taxa de diferenciação de osteoclastos precursores

D_R — Taxa de diferenciação de osteoblastos progenitores

f_0 — Taxa constante

I_L — Taxa de administração de RANKL

I_O — Taxa de administração de OPG

I_P — Taxa de administração de PTH

K — Concentração constante de RANK

k_1 — Taxa de administração de OPG-RANKL

k_2 — Taxa de dissociação de OPG-RANKL

k_3 — Taxa de associação RANK-RANKL

k_4 — Taxa de dissociação de RANK-RANKL

k_5 — Taxa de ligação de PTH

k_6 — Taxa de dissociação de PTH

k_B — Taxa de reabsorção de osteoblastos ativos

K_L^P — RANKL maximo na superfície de cada célula

k_O — Taxa de reabsorção de OPG

K_O^P — Taxa de formação mínima de OPG por célula

k_P — Taxa de reabsorção de PTH

r_L — Taxa de produção e reabsorção de RANKL

S_P — Taxa de síntese de PTH sistêmico

k_{res} — Taxa de reabsorção óssea

c_{drug} — Concentração da droga que atinge o osso (extraída do modelo PBPK)

BA — Estímulo farmacológico normalizado entre 0 e 1

Q_c — fluxo cardíaco

V_i — volume no órgão/tecido i ($i = blood, gut, liver, kidney, rp, sp, bone$)

c_i — concentração no órgão/tecido i ($i = blood, gut, liver, kidney, rp, sp, bone$)

Q_i — fluxo sanguíneo no órgão/tecido i ($i = blood, gut, liver, kidney, rp, sp, bone$)

E — Módulo de elasticidade

E_{cort} — Módulo de elasticidade do osso cortical

E_{trab} — Módulo de elasticidade do osso trabecular

ρ — Densidade

ρ_{ash} — Densidade do osso cauterizado

ρ_{ap} — Densidade aparente do osso

μ_x — Coeficiente de atenuação do material x

OB_p — pré-osteoblastos

OB_a — osteoblastos ativos

OC_a — osteoclastos ativos

δ — delta de kronecker ou delta de dirac ou diferencial inexato

ε — tensor de deformações

λ — primeira constante de Lamé

μ — segunda constante de Lamé

ν — coeficiente de Poisson

Σ — tensor de tensões na microescala

σ — tensor de tensões na macroescala

ε_{bm} — deformação da matrix óssea extravascular avaliada na microescala

\mathbb{C}_{cort} — tensor de rigidez do osso cortical

\mathbb{C}_{cort}^{hom} — tensor de rigidez do osso cortical homogeneizado

\mathbb{A}_r^{est} — estimativa do tensor de concentração de tensão do constituinte r

\mathbb{C}_r — tensor de rigidez microscópico do constituinte i

\mathbb{P}_r — tensor de Hill da fase r

$\Pi_{\varepsilon_{st}}$ — Equilíbrio da função mecanoreguladora

Ψ_{bm} — Densidade de energia de deformação avaliada na microescala

$w_{\varepsilon_{bst}}$ — Limite inferior da SED

k_7 — Parâmetro da função de Hill function para a apoptose de OC_a

k_8 — Transferência de bisfosfonato do plasma para o osso

k_9 — Taxa de eliminação do bisfosfonato no osso

k_{10} — Taxa OC_a/OB_a de primeira ordem de DMO

k_{11} — Equilíbrio da DMO

k_{12} — Linha de referência de OC_a/OB_a

k_{BA} — Parâmetro da função de Hill para a regulação da droga

Π_{BA} — função fármaco-reguladora

FD — farmacodinâmico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	37
1.1	Problema de pesquisa	41
1.2	Objetivos	42
1.3	A originalidade da tese	43
1.4	Apresentação do trabalho	44
1.5	Alguns marcos no estudo da Biomecânica e da Adaptação Óssea	45
2	REMODELAMENTO ÓSSEO	51
2.1	As abordagens dos modelos de remodelamento ósseo	55
2.2	A osteoporose	60
2.2.1	<i>Tratamento da osteoporose</i>	61
2.2.2	<i>Fraturas femorais</i>	65
3	MODELAMENTO DA DINÂMICA DAS POPULAÇÕES CELULARES ÓSSEAS	71
3.1	Mecanismos sensoriais dos osteócitos	71
3.2	Modelização da recepção	75
3.2.1	<i>Mullender e Huiskes (1995)</i>	76
3.2.2	<i>Maldonado(2006)</i>	77
3.2.3	<i>Rieger(2011)</i>	77
3.2.4	<i>Qin e Wang (2012)</i>	78
3.2.5	<i>Poromicromecânica</i>	79
3.2.6	<i>Modelização da integração e da amplificação</i>	79
3.3	Principais modelos populacionais	80
3.4	O modelo de Lemaire (2004)	84
3.4.1	<i>Modelo de Pivonka(2008)</i>	89
3.4.2	<i>Modelo de Scheiner et al. (2013)</i>	91
3.4.3	<i>Modelo de Bonfoh(2011)</i>	93
3.5	Algumas considerações sobre os modelos populacionais	95
4	MODELAMENTO FARMACOLÓGICO	97
4.1	Modelo monocompartimental	101
4.2	Modelo Bicompartimental	104
4.3	Modalidades de infusão dos medicamentos	107

4.4	Farmacocinética baseada na fisiologia	111
4.4.1	<i>Modelo para o órgão</i>	112
5	MAPEAMENTO EM IMAGENS TC E MODELO DE ELEMENTOS FINITOS	117
5.1	Tomografia computadorizada	118
5.2	O método de elementos finitos	126
5.3	Modelo de Elementos Finitos Específico do Paciente	130
5.3.1	<i>Reconstrução anatômica baseada em imagem</i>	131
5.3.2	<i>Modelo de Elemento Finito</i>	139
6	PROPOSTA DE MODELO INTEGRADO PARA O REMODELAMENTO ÓSSEO	143
6.1	Escolha e adaptação do modelo	143
6.2	Modelos propostos e metodologia	144
6.2.1	<i>Modelo farmacocinético de base fisiológica</i>	145
6.2.1.1	<i>Modelamento do tecido ósseo</i>	148
6.2.2	<i>Modelo de populações celulares</i>	149
6.2.3	<i>Densidade de energia de deformação de microescala</i>	154
7	RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES NUMÉRICAS	159
7.1	Análise estrutural pelo MEF do fêmur reconstruído	159
7.1.1	<i>Definição das condições de contorno</i>	160
7.1.2	<i>Resultados da análise pelo MEF</i>	162
7.2	Remodelamento ósseo por Stanford isotrópico com densidades acessadas de imagens médicas	166
7.3	Modelo farmacocinético compartimental clássico	168
7.4	Modelo farmacocinético baseado em fisiologia	171
7.5	Remodelamento ósseo	178
7.5.1	<i>Simulação do tratamento da osteoporose pós-menopausa</i>	179
7.5.2	<i>Implementação do modelo de remodelamento ósseo</i>	183
8	DISCUSSÃO	187
9	CONCLUSÕES GERAIS	193
	REFERÊNCIAS	197

INTRODUÇÃO

*The White Rabbit put on his spectacles.
'Where shall I begin, please your Majesty?' he asked.
'Begin at the beginning,' the King said gravely,
'and go on till you come to the end: then stop.'*

Alice's adventures in the Wonderland, Lewis Carrol (1832-1898) ([CARROLL](#); [TENNIEL](#), 2017)

O sistema esquelético apresenta funções essenciais para o desempenho de atividades cotidianas pelo corpo humano como, por exemplo, a sustentação mecânica do corpo diante de carregamentos estáticos e dinâmicos, a articulação de membros em vários graus de liberdade, a proteção de órgãos vitais, a produção de sangue (função hematopoiética), entre outras ([BURR](#); [ALLEN](#), 2013). Do ponto de vista mecânico, os ossos possuem uma estrutura hierárquica bastante complexa que lhes conferem propriedades materiais importantes tais como a grande rigidez, o baixo peso, a tenacidade e uma alta resistência a fratura. Os ossos constituem um material vivo que possui a propriedade de adaptar sua massa e microestrutura ao ambiente mecânico e bioquímico mediante processos contínuos de remodelamento ósseo que ocorrem no decorrer da vida. Os desequilíbrios no remodelamento ósseo são responsáveis por diversas doenças tais como a osteoporose, a osteopenia e a doença de Paget ([BARKAOUI](#), 2012).

A massa óssea corpórea apresenta uma variação normal com o avanço da idade para ambos os sexos. Ela aumenta rapidamente durante a fase de crescimento e continua a aumentar até atingir um valor máximo próximo dos 20 anos de idade. Em geral, após atingir o pico, a massa óssea começa a decrescer a uma taxa de 0.5 a 1 % por ano para os homens e mulheres. No caso das mulheres, após a menopausa a taxa de decrescimento varia de 1 a 2 % por ano durante 8 ou 10 anos e depois torna-se a mesma para ambos os sexos ([SANTÉ](#), 2006). O decrescimento da massa óssea costuma ocorrer sem consequências graves, mas no caso de pessoas com osteoporose e/ou sujeitas a determinados fatores de risco, a suscetibilidade à fraturas ósseas aumenta significativamente. Segundo o *Consensus Development Panel on Osteoporosis*

(NIH) (IH, 2001), a osteoporose é definida como um distúrbio esquelético caracterizado pelo comprometimento da resistência óssea predispondo uma pessoa a um maior risco de fratura. A degradação da arquitetura e das propriedades estruturais no osso provoca uma diminuição da qualidade óssea, que repercute em fragilidade e consequente maior risco de ocorrência de fraturas.

Conforme estudos envolvendo a avaliação de Densidade Mineral Óssea (DMO), a partir dos 50 anos de idade a osteoporose atinge de 8 a 18 % das mulheres e de 5 a 6 % dos homens nesta faixa (SANTÉ, 2006). Sendo, portanto, de 2 a 3 vezes mais freqüente nas mulheres do que nos homens. Isto ocorre principalmente devido a alteração hormonal pós-menopausa. Sabe-se que o estrogênio regula o processo de remodelamento ósseo reduzindo a reabsorção óssea e aumentando a osteoformação.

O índice de mortalidade entre os pacientes que sofreram fraturas osteoporóticas após um ano da ocorrência da fratura costuma ser de 15 a 30 % devido a complicações decorrentes do evento tais como infecções, trombose venosa, úlceras de pressão ou por doenças associadas, destacando-se as cardiovasculares (PINHEIRO, 2008). Em geral, o risco dos pacientes tornarem-se dependentes ou serem institucionalizados aumenta. Segundo estudo de Fortes *et al.* (2008) apenas 30 % dos pacientes acometidos por fraturas voltam a realizar suas atividades cotidianas e 11,6 % tornam-se totalmente dependentes.

Estima-se que no Brasil o custo com hospitalização de pacientes com mais de 50 anos apresentando fratura devido a osteoporose em hospital privado é da ordem de 12 mil dolares por paciente (ARAÚJO; OLIVEIRA; BRACCO, 2005). A osteoporose, portanto, representa uma preocupação de saúde pública visto que a ocorrência de fraturas associadas à doença gera um alto impacto econômico e social considerando os elevados custos com tratamento médico, o aumento de comorbidades e mortalidades associadas e a diminuição da qualidade de vida dos idosos. Com o aumento da expectativa de vida da sociedade este quadro tende a se agravar.

Dada a sua relevância financeira e social, a compreensão dos processos que conduzem às doenças ósseas e, possivelmente, ao desenvolvimento de novas terapias eficientes são de suma importância. Os modelos matemáticos de remodelamento ósseo oferecem a possibilidade de criar cenários virtuais que permitam o estudo da dinâmica de populações de células ósseas, dos efeitos de drogas e de diferentes estratégias terapêuticas.

As abordagens adotadas para simular o remodelamento ósseo numericamente podem ser bastante distintas. Entre elas pode-se destacar os métodos fenomenológicos, os mecanísticos, de multiescala, de otimização, ou ainda os de técnicas híbridas (RIEGER, 2011). Os modelos matemáticos que consideram a dinâmica das populações de células ósseas e suas interações, incluem os trabalhos pioneiros de Kroll (2000), que analisa a ação dual do hormônio da paratireóide (PTH) na formação e reabsorção óssea; o de Komarova *et al.* (2003), que modela as interações autócrinas e parácrinas de osteoblastos e osteoclastos; e o modelo de Lemaire *et al.* (2004) que expressa explicitamente a via RANK-RANKL-OPG. Fundamentado no modelo de Lemaire

et al. (2004), o trabalho de *Pivonka et al.* (2008) reescreve as expressões de sinalização com funções de ativação e repressão a partir da cinética química (funções de Hill) e incorpora novas sinalizações ao modelo. Outro trabalho significativo é o de *Scheiner, Pivonka e Hellmich* (2013) que incorpora ao modelo de *Pivonka et al.* (2008) um estímulo mecânico avaliado na microescala utilizando conceitos da micromecânica do meio contínuo e a técnica de homogeneização de Mori-Tanaka (*MORI; TANAKA, 1973*).

As simulações numéricas com modelos farmacológicos oferecem novos caminhos a serem explorados. Parâmetros como a dose, a frequência, a via de administração e a eficácia de um medicamento podem ser incluídos no modelo, tornando a simulação bastante significativa em termos de tratamento, prevenção e cura de doenças ósseas. A aplicação da modelagem farmacológica envolve basicamente: (i) o desenvolvimento de um modelo farmacocinético que simula a evolução temporal da concentração da droga no corpo ou em um órgão específico, (ii) o desenvolvimento de um modelo farmacodinâmico que simula a ação da droga no organismo ou órgão. Em outras palavras, como as drogas interagem com o corpo e como o corpo reage à droga. Em ambos os casos, os modelos devem ser capazes de simplificar razoavelmente a complexidade de um sistema fisiológico tornando-o tratável matematicamente.

Os modelos de compartimentos constituem a abordagem mais adotada para a modelagem farmacocinética e permitem a combinação da dose de um medicamento com os processos individuais de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), de uma maneira lógica e direta (*ROSENBAUM, 2016*). Nesta perspectiva, o corpo é visto como um sistema de compartimentos imaginários e homogêneos, sem uma representação anatômica ou fisiológica, onde a concentração de droga é uniforme. Cada compartimento corresponde a grupos de tecidos com taxas de distribuição de drogas semelhantes, descritas por equações de equilíbrio de massa.

Em geral, as constantes de taxas cinéticas e outros parâmetros são estimados usando técnicas de ajuste de curva a partir de dados de concentração-tempo do medicamento no sangue, no tecido ou em outros fluidos corporais de fácil acesso, como a urina, as fezes ou o leite materno (*MCMULLIN, 2005*). Os parâmetros de ajuste obtidos são matematicamente relevantes, porém não possuem um significado físico, o que pode limitar o modelo como uma ferramenta preditiva, particularmente em casos de extrapolação inter-espécies. Outra desvantagem do modelo é a dificuldade, ou mesmo a impossibilidade, de se estabelecer uma relação direta entre a curva da concentração sanguínea no tempo e a concentração da droga em um local específico de atuação (*NESTOROV, 2003*).

Uma alternativa aos modelos clássicos de compartimentos são os modelos farmacocinéticos baseados em fisiologia (PBPK). Eles também representam o tecido ou órgãos como compartimentos, mas descrevem os compartimentos corporais interconectados com informações fisiológicas, bioquímicas e físico-químicas pertinentes. Além disso, a via de administração de medicamentos respeita sua relação adequada com a fisiologia geral. Tais características tornam os modelos PBPK uma ferramenta adequada para todos os tipos de extrapolações farmacocinéticas,

permitindo a predição de eventos em humanos a partir de extrapolações de dados pré-clínicos *in vitro* ou através de extrapolações intra-espécies de dados clínicos (NESTOROV *et al.*, 1998). Uma revisão das abordagens de modelagem PBPK para a pesquisa de drogas e análise de vantagens e limitações pode ser encontrada em Nestorov (2003).

Estudos envolvendo modelos mecano biológicos de remodelamento ósseo associando o efeito de agentes terapêuticos são poucos. Entre eles destacam-se os trabalhos de Scheiner *et al.* (2014) e Hambli *et al.* (2016) que incorporam um modelo farmacocinético do medicamento Denosumab, usado no tratamento da osteoporose, acoplado aos modelos de Pivonka *et al.* (2008) e Komarova *et al.* (2003), respectivamente, como modelo farmacodinâmico para quantificar o efeito do Denosumab no remodelamento ósseo. Ambos os trabalhos utilizaram um modelo de dois compartimentos clássico, sendo um compartimento representando o tecido subcutâneo e outro representando o soro sanguíneo. Os resultados de Hambli *et al.* (2016) mostraram um aumento da densidade de massa óssea (DMO) no colo do fêmur, trocânter e quadril total em comparação ao placebo, em conformidade com os resultados relatados na literatura. O modelo de Scheiner *et al.* (2014) permite simulações razoáveis de cenários osteoporóticos e intervenção farmacológica através da administração do Denosumab.

O método dos elementos finitos (MEF) constitui uma poderosa ferramenta matemática para a análise estrutural e projeto de componentes sob uma condição de carga prescrita. Associada a definições apropriadas de modelo geométrico e material, a técnica permite a determinação de distribuição precisa de tensão e de deformação no sólido analisado. A análise estrutural do tecido ósseo utilizando o MEF tem geralmente envolvido a adoção da hipótese de material isotrópico homogêneo com módulo de Young constante dentro da faixa de 7,3 – 17,0 GPa e coeficiente de Poisson constante entre 0,3 – 0,4 (BAYRAKTAR *et al.*, 2004; TRABELSI; MILGROM; YOSIBASH, 2014). Apesar do aspecto pragmático desta escolha, trata-se de uma abordagem irrealista visto que o osso exibe propriedades materiais não homogêneas, comportamento anisotrópico e uma variação da densidade do tecido de acordo com a idade e o nível de mineralização, como apontado por Doblaré e Garcia (2002). No entanto, tal simplificação atende de forma suficiente às necessidades de algumas simulações numéricas. Em uma análise estática simples sob condições de carregamento mecânico dentro da faixa fisiológica, o osso pode ser considerado como um material elástico linear (JUSZCZYK; CRISTOFOLINI; VICECONTI, 2011). Uma abordagem diferente também teria de lidar com o fato de que a distribuição das propriedades físicas no osso geralmente varia em algum grau de acordo com o local do osso (MORGAN; BAYRAKTAR; KEAVENY, 2003), indivíduo, idade e gênero (BARKAOU *et al.*, 2016), o que dificulta ainda mais a caracterização do material.

Por outro lado, a adoção de modelos de elementos finitos individualizados (*subject-specific FE models*, em inglês) vem aumentando na última década (SCHILEO *et al.*, 2008a; SCHILEO *et al.*, 2007; VICECONTI *et al.*, 2004). Tais modelos permitem acessar os estados de tensão/deformação e o risco de fratura em pacientes considerando suas especificidades indivi-

duais. Nestes modelos tanto a geometria quanto as propriedades materiais são individualizadas para cada paciente em estudo. Tais características são, em geral, resgatadas de imagens médicas como, por exemplo, imagens de tomografia computadorizada.

O método utilizado para o escaneamento no exame de Tomografia Computadorizada (TC) apresenta características importantes para a análise estrutural biomecânica: o método é acurado, o teste é não invasivo, indolor e envolve pouca exposição à radiação nos pacientes. Tais aspectos permitem a aquisição de imagens com alta qualidade de qualquer parte do corpo humano, incluindo estruturas muito pequenas como, por exemplo, detalhes do cérebro humano.

Uma escala de cinza foi desenvolvida especialmente para extrair informações de propriedades materiais a partir das imagens tomográficas. Trata-se da escala de Hounsfield, em homenagem ao seu criador Sir Godfrey Newbold Hounsfield ([KHAN; WARKHEDKAR; SHYAM, 2014](#)). A escala de Hounsfield descreve quantitativamente a densidade radiológica e é expressa em uma escala de unidades Hounsfield (HU), que corresponde a uma transformação linear da medida do coeficiente de atenuação linear do material frente a exposição radiológica. A densidade radiológica da água destilada é definida como 0 HU (zero HU) e a densidade radiológica do ar é definida como -1000 HU, ambas nas Condições Normais de Temperatura e Pressão (CNTP). Portanto, os valores dos pixels podem ser convertidos em unidades Hounsfields e consequentemente em densidade aparente mediante a aplicação de uma interpolação linear. Existem na literatura várias relações entre os valores de HU e o módulo de elasticidade ([RHO; HOBATHO; ASHMAN, 1995](#)).

Diante do exposto, esta pesquisa visa integrar um modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) com um modelo farmacodinâmico para o remodelamento ósseo baseado na dinâmica de populações de células ósseas. A dinâmica das populações descreve as interações entre osteoblastos e osteoclastos fundamentada no modelo de [Lemaire et al. \(2004\)](#), incorporando um estímulo mecânico dependente da densidade de energia de deformação avaliada na microescala proposto por [Scheiner, Pivonka e Hellmich \(2013\)](#) e um novo estímulo farmacológico que impulsionará o processo de remodelamento ósseo. O modelo PBPK fornecerá a concentração do fármaco no osso, o que permite o cálculo de uma função reguladora que influenciará a dinâmica da população de células ósseas. Além disto, um procedimento de reconstrução volumétrica baseado em imagens e um mapeamento das densidades isotrópicas locais para um fêmur fraturado foi desenvolvido e aplicado as imagens de tomografia computadorizada, possibilitando investigar o uso das imagens médicas na construção de um modelo de elementos finitos específico do paciente.

1.1 Problema de pesquisa

*"You can't start a fire,
you can't start a fire without a spark."*

Bruce Springsteen

Um caso clínico apresentado pelo Prof. Marcelo de Medeiros Pinheiro do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) ao Grupo de Biomecânica da UFPR no ano de 2013 originou algumas indagações relacionadas à terapêutica com uso prolongado de bifosfonatos e a ocorrência de fraturas de baixa energia.

O referido estudo continha os seguintes dados clínicos: um paciente de 65 anos do sexo feminino com diagnóstico médico de osteoporose, sendo tratada com bifosfonato (alendronato) por tempo prolongado sofre fratura atípica de fêmur. Foram cedidas imagens de tomografia computadorizada pós-fratura do referido paciente obtidas *in vivo* por razões diagnósticas no Centro para Diagnóstico por Imagem do Hospital Santa Catarina (São Paulo, Brasil).

As primeiras indagações estão relacionadas com as imagens de TC. A distribuição heterogênea de propriedades materiais estimadas a partir das imagens de TC permite estabelecer algum padrão na região da fratura? Seria possível resgatar informações do padrão de distribuição das densidades do osso a partir das imagens dos fragmentos do osso fraturado de modo a reconstruir o modelo material anterior a ocorrência da fratura?

A segunda indagação refere-se à terapêutica com bifosfonatos, amplamente reconhecidos pela sua ação antireabsortiva e utilizados no tratamento da osteoporose. Seria possível incorporar o efeito farmacológico de um agente antireabsortivo em um modelo matemático de remodelamento ósseo?

Tais questionamentos, portanto, motivaram o desenvolvimento de um modelo matemático para o remodelamento ósseo incorporando a ação de um medicamento antireabsortivo. Além disto, a disponibilidade de imagens médicas de tomografia computadorizada possibilitou a construção de um modelo de elementos finitos específico do paciente, resgatando a geometria e as propriedades materiais do osso.

Vale salientar que a pesquisa dá continuidade a trabalhos anteriores do Grupo de Biomecânica, tais como os trabalhos de [Dicati \(2015\)](#), [Daniel \(2013\)](#), [Mercuri \(2013\)](#), [Argenta \(2011\)](#), entre outros.

1.2 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é desenvolver um modelo matemático para o remodelamento ósseo unificando um modelo mecano-biológico, que envolve estímulo mecânico na microescala e dinâmica de populações celulares ósseas, com um modelo farmacocinético baseado em fisiologia de medicamento antireabsortivo.

Como objetivos específicos podem ser enumerados:

- A construção de um modelo geométrico e material baseado em imagens de TC. A reconstrução volumétrica utiliza técnicas de processamento de imagem (segmentação, rotulagem, entre outras) e é aplicada a um fêmur fraturado;
- Mapeamento dos números de TC para o modelo de elementos finitos. Os valores em escala de tons de cinza dos pixels das imagens são convertidos em propriedades materiais não homogêneas isotrópicas;
- Implementação do modelo de dinâmica populacional de células ósseas de [Lemaire et al. \(2004\)](#) que é regido por um sistema de equações diferenciais ordinárias;
- Cálculo da densidade de energia de deformação na microescala por meio de técnica de homogenização de Mori-Tanaka;
- Desenvolvimento e implementação de um modelo farmacocinético baseado em fisiologia descrevendo a evolução temporal da concentração do fármaco em órgãos e tecidos;
- Implementação de um modelo compartimental específico para o tecido ósseo que distribui a concentração de fármaco na matriz e na superfície óssea para os ossos trabecular e cortical.

1.3 A originalidade da tese

Conforme discutido anteriormente, os modelos matemáticos para o remodelamento ósseo que incorporam o comportamento das populações de células ósseas são mais recentes e possibilitam uma abordagem mais biológica do processo de remodelamento. Além disto, a incorporação da farmacocinética a um modelo de dinâmica de populações celulares ósseas foi realizada em poucos trabalhos e com modelos compartimentais não baseados em fisiologia. O modelo aqui proposto buscou unificar e aprimorar a contribuição de trabalhos anteriores de modo a construir um modelo mais completo, incluindo a ação de agentes antireabsortivos. Desenvolveu-se um modelo farmacocinético baseado em fisiologia cujo compartimento do tecido ósseo distribui a concentração da droga em 4 regiões distintas correspondentes a matriz óssea extravascular e a superfície óssea vascular para os ossos cortical e trabecular.

Outra contribuição do trabalho, refere-se ao procedimento de construção de um modelo de elementos finitos específico do paciente. A simulação é alimentada por dados de imagens tomográficas, utilizadas para a construção do modelo geométrico e material com o mapeamentos de propriedades materiais isotrópicas não homogêneas no modelo de elementos finitos. Tal mapeamento de imagens de TC tem sido realizado em outros trabalhos na última década mas, em geral, restringe-se a casos em que existe uma equivalência de sistema de coordenadas e de geometria entre imagem e modelo sólido 3D, descartando situações de imagens com fragmentos de um osso fraturado. Aqui fez-se a reconstrução volumétrica de um fêmur fraturado na região

diafisal (fratura atípica) e registro, de modo a possibilitar uma avaliação do estado de tensões e deformações anterior a fratura através do Método de Elementos Finitos (MEF).

Concluindo, os modelos implementados neste trabalho devem contribuir para o desenvolvimento de uma abordagem unificada da resposta do osso humano em um modelo mais próximo do real. O modelo proposto para o remodelamento ósseo demonstrou ter potencial para uso como uma plataforma de investigação de terapias e pode auxiliar no estudo de novas drogas para o tratamento de doenças ósseas.

1.4 Apresentação do trabalho

Neste capítulo introdutório o tema da tese foi contextualizado destacando-se a importância do estudo do remodelamento ósseo para ampliar a compreensão dos processos de adaptação do osso em resposta a sinalizações mecânicas e bioquímicas. Um melhor entendimento desses processos representa avanços científicos de relevância social dada a sua correlação com a ocorrência de fraturas ósseas em idosos. Foram apresentados os objetivos do trabalho, sua originalidade, um cronograma de atividades previstas. Um breve histórico do desenvolvimento da biomecânica conclui o capítulo.

No **Capítulo 2** apresenta-se uma revisão bibliográfica sobre as principais teorias e modelos para o remodelamento ósseo. Dada a importância do tema, a osteoporose e as fraturas de fêmur são discutidas na seção final.

Os modelos principais que descrevem o processo de remodelamento ósseo a partir da evolução temporal de populações celulares ósseas estão descritas no **Capítulo 3**. A sofisticação crescente dos modelos incluindo interações mais complexas e novas formas de sinalização busca acompanhar os progressos científicos na área da histologia do tecido ósseo.

A dinâmica da concentração de um fármaco no corpo humano, dada por um modelo Farmacocinético (FC), é abordada no **Capítulo 4**. Alguns conceitos básicos dos modelos farmacocinéticos, tais como os processos de movimentação da droga no corpo conhecidos por absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME) e os modelos compartimentais clássicos e baseados em fisiologia são introduzidos.

A reconstrução 3D, o mapeamento de propriedades materiais acessadas de imagens de TC e a análise estrutural pelo MEF são tratadas no **Capítulo 5**. O procedimento é empregado posteriormente na análise estrutural de um fêmur fraturado e reconstruído por técnicas de processamento de imagens.

No **Capítulo 6** apresenta-se a proposta de modelo computacional para o remodelamento ósseo baseado na dinâmica de populações de células ósseas incorporando o estímulo mecânico dependente da densidade de energia de deformação avaliada na microescala e o efeito de um medicamento antireabsortivo (que altera uma das etapas do remodelamento ósseo).

Os resultados das simulações numéricas obtidos com alguns dos métodos descritos nos capítulos anteriores estão apresentados no **Capítulo 7**. Os resultados incluem a análise estrutural pelo MEF de um fêmur reconstruído a partir de imagens de TC, uma simulação de remodelamento ósseo através do modelo clássico de Stanford isotrópico, a implementação de modelos de dinâmica de populações celulares, de um modelo farmacocinético mono e bicompartimental e do modelo farmacocinético baseado em fisiologia.

As considerações finais a respeito dos resultados obtidos nas simulações numéricas são o tema do **Capítulo 8**. As conclusões gerais da tese e perspectivas de estudos futuros estão no **Capítulo 9**

1.5 Alguns marcos no estudo da Biomecânica e da Adaptação Óssea

Na definição de Herbert Hatze(1974), a "*biomecânica é o estudo da estrutura e função dos sistemas biológicos por meio dos métodos da mecânica*" (HATZE, 1974). Trata-se de um ramo científico que combina o campo da mecânica aplicada com campos da biologia e fisiologia e esta preocupada com o corpo humano. Assim, os princípios da mecânica são aplicados na concepção, projeto, desenvolvimento e análise de equipamentos e sistemas em biologia e medicina. Segundo Nedoma e Stehlik (2011), um dos principais objetivos da biomecânica é estudar respostas dos tecidos vivos sob uma função de energia externa do ponto de vista fisiológico, onde assume-se que o tecido vivo é um material compósito com propriedades controladas. Um material biológico é um material altamente organizado com a habilidade de auto-evolução, reprodução, e a possibilidade de adaptar-se ao meio.

Leonardo da Vinci (1452-1519) é considerado um dos cientistas pioneiros no desenvolvimento da biomecânica moderna. Na busca pelo conhecimento, Leonardo dissecou corpos de mais de 30 homens e mulheres (TÖZEREN, 1999). Ele serrava os ossos longitudinalmente, para observar a sua estrutura interna; serrou o crânio, cortou as vértebras e mostrou a medula espinhal. Neste processo, ele tomou notas extensas e fez esboços cuidadosamente detalhados. Seus desenhos diferenciaram os músculos que atravessam várias articulações dos músculos que atuam em uma única articulação.

No trabalho "*Discorsi e dimostrazioni matematiche intorno a due nuove scienze*" Galileo Galilei (1564-1642) sugere uma relação entre o tamanho dos ossos e as cargas que tinham de sustentar (GALILEI, 1914). No entanto, o surgimento das primeiras teorias de adaptação óssea vem da Revolução Científica do século XVIII.

Jean Baptiste Lamarck (1744-1829) publica em 1809 o livro "*Philosophie Zoologique*", onde propõe que a evolução ocorreu como organismos adaptados ao ambiente, e depois reproduz estas suas características de adaptação para seus herdeiros (VICECONTI, 2012). O conceito de

evolução por adaptação de Lamarck foi posteriormente substituído pelo conceito mais robusto darwinista da evolução pela seleção natural, que tornou-se um paradigma nos séculos XIX e XX.

O anatomista alemão von Meyer (1815-1892) relatou em 1867 a organização espacial das trabéculas no fêmur proximal, mostrando seções ao longo do plano frontal em todo o osso. Utilizando um método gráfico de estática, o engenheiro suíço Culmann (1821-1881) calculou as trajetórias de tensão para um guindaste de Fairbairn¹ (Fig. 1) e observou que a organização espacial das trabéculas do osso detalhadas por von Meyer eram muito semelhantes aos resultados gráficos obtidos por ele (VICECONTI, 2012). Os dois pesquisadores publicaram os dois desenhos, um da organização trabecular e outro das trajetórias de tensão do guindaste, lado a lado em um artigo, que é reproduzido na Fig. 2.



Figura 1 – O guindaste de Fairbairn. Fonte: [Wikipedia \(2017\)](#).

Von Meyer e Culmann concluem que as orientações das trabéculas ósseas coincidem com as direções das tensões principais. Baseando-se nas conclusões de Von Meyer e Culmann e em evidências das estruturas trabeculares pós-fratura, ver Fig. 3, o anatomista alemão Julius Wolff (1836 - 1902), postula que as trabéculas ósseas além de estarem alinhadas com as direções das tensões principais, podem mudar sua orientação de acordo com uma mudança nas direções das tensões mecânicas (WOLFF, 1893). Segundo Wolff, "*cada mudança na forma e função de*

¹ O guindaste de Fairbairn é um tipo de guindaste bastante inovador na época de sua concepção por possuir uma lança curva fabricada em chapas duplas rebitadas que poderia chegar mais adiante na apreensão de um navio. Uma estrutura celular em ferro forjado com seções em caixa foi desenvolvida para minimizar esforços excessivos de tração e compressão. Este guindaste de funcionamento a vapor foi concebido, produzido e patenteado em 1850 por Sir William Fairbairn (1789-1874) (FAIRBAIRN, 1856). Existem inúmeras versões com funcionamento manual em todo o mundo e uma delas, com funcionamento a vapor e capacidade para içar 35 ton, foi construída em 1878 e está no porto de Bristol, Inglaterra. O guindaste do porto de Bristol pesa 120 ton, possui um alcance vertical de 12 m em um raio máximo de 11 m (WIKIPEDIA, 2017).

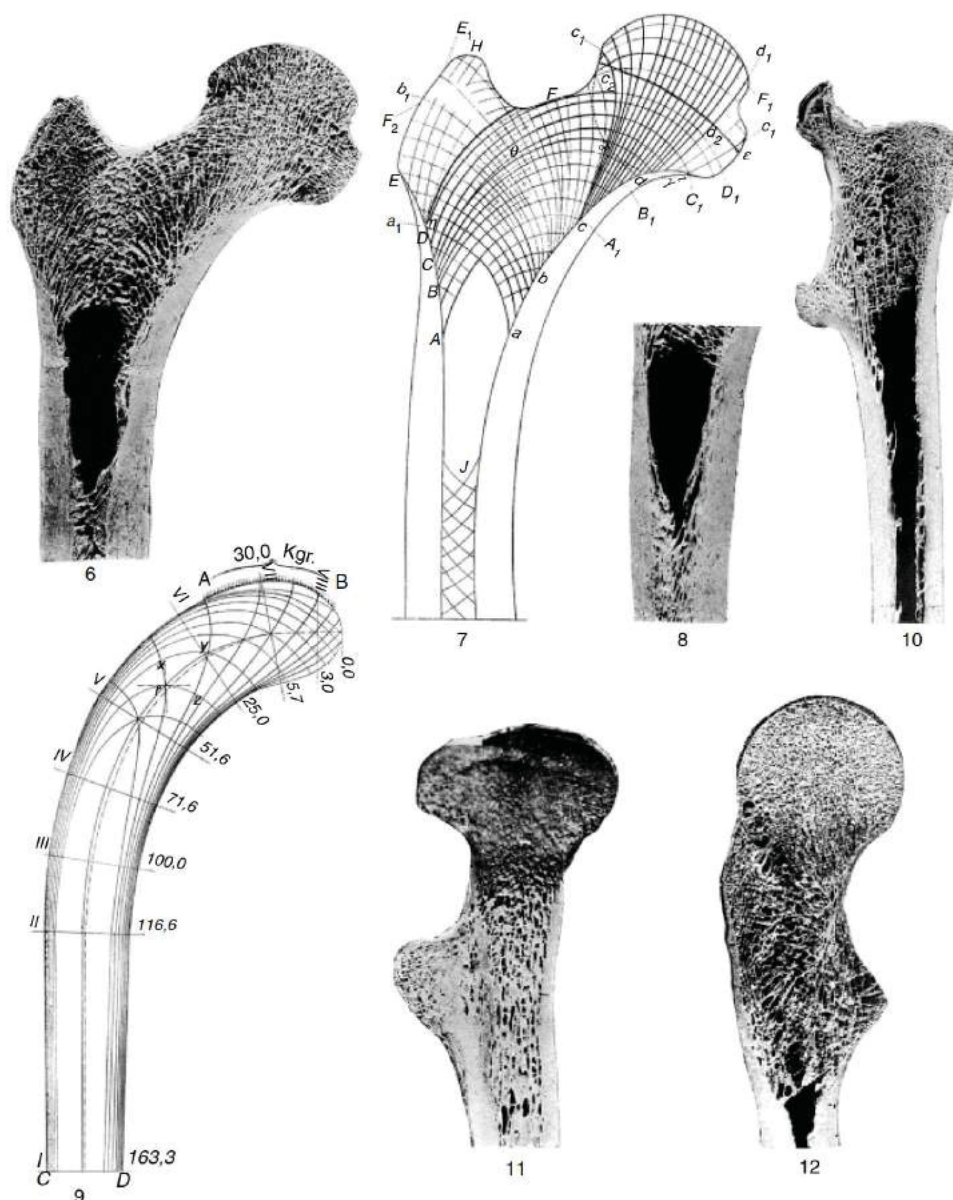


Figura 2 – As trajetórias de esforço de Culmann para o guindaste de Fairbairn são comparadas à orientação trabecular no fêmur proximal observada por von Meyer, na reprodução de Wolff do desenho original. Fonte: (WOLFF, 1893) apud (VICECONTI *et al.*, 2004)

um osso ou em sua função em si é seguida por certas mudanças definitivas na sua arquitetura interna, e igualmente por alterações secundárias definitivas em sua forma externa, de acordo com leis matemáticas"(GROSS, 2008).

O trabalho de Wolff, bem como o de muitos de seus seguidores, apresentam a ideia de que a forma e a arquitetura dos ossos é otimizada com relação à função biomecânica. Quando esta função muda, o remodelamento ósseo adapta o osso, de modo que sua forma se otimiza para a nova função biomecânica (VICECONTI, 2012). As observações de Wolff tornaram-se um postulado para a compreensão da adaptação óssea ao carregamento, sendo referidas em geral como "*lei de Wolff*" ou *Lei do Remodelamento Ósseo*.

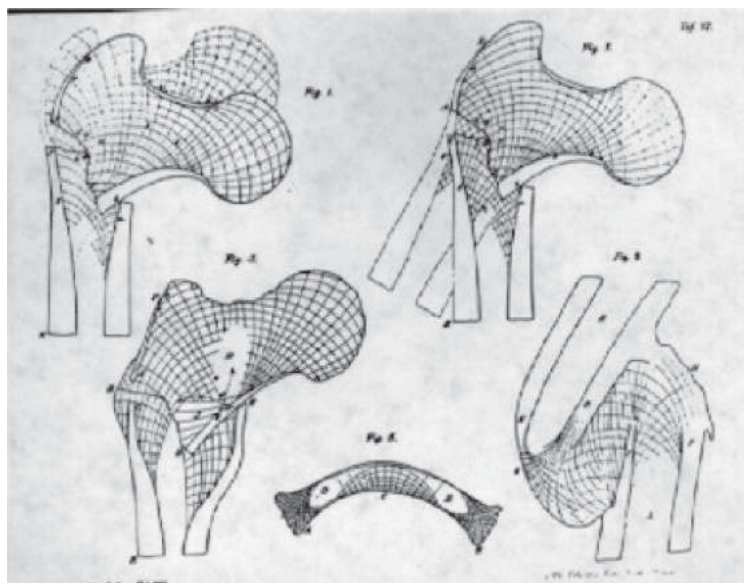


Figura 3 – Mudança da estrutura trabecular pós-fratura. Os padrões trabeculares mudam em resposta a mudanças de carregamento. Fonte: (WOLFF, 1893) apud (GROSS, 2008)

Incorporando as idéias de Wolff, Wilhelm Roux, um cirurgião alemão (1850 - 1924), generaliza a idéia de uma "adaptação funcional" de estruturas biológicas e órgãos pela adaptação desta estrutura ou órgão ao desempenhar determinada função. Além disto, Roux sugere que as células dentro do osso possam sentir e responder a tensão mecânica no nível local determinando mudanças na estrutura do osso (ROUX, 1895) apud (GROSS, 2008). As explicações de Roux para as adaptações da arquitetura óssea são bastante próximas da percepção atual do processo de remodelamento ósseo.

O trabalho de Pauwels (PAUWELS, 1965) apud (EBINGER, 2009), baseado nas idéias de Roux, tenta quantificar as demandas funcionais que levam o osso a atrofia ou hipertrofia conforme o nível de tensão. O autor assume a existência de um nível de tensão ótimo que repercute em um estado de equilíbrio no osso. Quando o estímulo excede este valor ótimo, isto levaria a um aumento da atividade osteoblástica resultando em hipertrofia. A situação oposta, ou seja, um valor abaixo do ótimo, resultaria em atropia.

Os termos modelamento e remodelamento ósseo referem-se a adaptações ósseas que ocorrem na fase de crescimento de forma contínua e prolongada, e as adaptações episódicas (com início e fim) para reparar danos por fadiga e adaptar-se a variações de carregamentos mecânicos, respectivamente. Estes termos devem-se ao trabalho de Frost (1964), que determinou que a atividade osteoblástica e osteoclástica estão acopladas durante o remodelamento, e que há uma relação diferente entre deformação e massa ossea para o esqueleto em crescimento e o esqueleto adulto. Frost introduziu o conceito de "mecanostato" para a adaptação óssea em resposta a solicitação mecânica, em referência ao termostato que regula a temperatura de aquecimento ou resfriamento conforme uma temperatura desejada. Assumiu a existência de uma zona morta para a adaptação óssea similar as idéias de Carter (1984).

A "lei de Wolff" citada anteriormente, não define efetivamente o mecanismo de adaptação do osso em resposta ao estímulo mecânico. Propostas neste sentido, tais como as apresentadas nos trabalhos de [Carter \(1984\)](#), [Frost \(1964\)](#), [Huiskes et al. \(1987\)](#), [Cowin e Hegedus \(1976\)](#), são mais recentes e algumas delas serão apresentadas em mais detalhes no [Capítulo 2](#).

Na fisiologia do movimento, outro estudioso do Renascimento que fez contribuições fundamentais foi Giovanni Alfonso Borelli. Nascido em 1604 em Nápoles, Borelli era um matemático respeitado. Enquanto ensinava na Universidade de Pisa, colaborou com a faculdade de medicina teórica no estudo do movimento. Borelli mostrou que os músculos e os ossos formavam um sistema de alavancas. Ele mostrou que durante alguma atividade física o quadril e o joelho transmitem forças que são várias vezes maiores do que o peso corporal ([TÖZEREN, 1999](#)).

Os avanços no entendimento das estruturas do corpo humano e sua relação com o movimento foram possíveis com a formulação das leis do movimento natural em uma linguagem matemática por Isaac Newton com sua obra *Philosophie Naturalis Principia Mathematica*, publicada em 1687 ([NEWTON, 1999](#)). No século XVIII, Leonhard Euler, Joseph-Louis Lagrange e outros generalizaram essas leis para o estudo de corpos sólidos e sistemas de partículas.

A biomecânica tem contribuído para o desenvolvimento de diagnósticos médicos e procedimentos de tratamento bem como para o desenvolvimento de projetos e manufaturas de instrumentos e dispositivos médicos para pessoas com deficiências físicas. Além disto, tem contribuído para o desenvolvimento do esporte e da medicina forense ([NEDOMA; STEHLIK, 2011](#)).

REMODELAMENTO ÓSSEO

*"Deus me fez um cara fraco, desdentado e feio
Pele e osso, simplesmente, quase sem recheio."*

Chico Buarque

Os processos de modelamento ósseo aumentam a massa óssea e mantem ou alteram a forma do osso mediante alongamento longitudinal e radial de modo a atender às necessidades de desenvolvimento e crescimento do organismo. O esqueleto adulto também sofre modelagem mas, na ausência de patologia, essa é menos significativa (BURR; ALLEN, 2013). As atividades dos osteoblastos e osteoclastos não são necessariamente acopladas anatomicamente ou temporalmente (LANGDAHL; FERRARI; DEMPSTER, 2016).

O remodelamento ósseo é o processo adaptativo que o osso sofre em sua estrutura, forma e composição de acordo com o ambiente mecânico e fisiológico (DOBLARÉ; GARCIA; GÓMEZ, 2004) para manter suas funcionalidades no corpo humano.

O processo de remodelamento no osso cortical é ativado por fatores de crescimento, mudança dos padrões de carregamento ou devido a danos micro ou macro no tecido ósseo. Contrastando com o modelamento ósseo, a atividade de osteoblastos e osteoclastos ocorre sequencialmente de maneira acoplada em uma determinada superfície óssea. De modo geral, o processo se inicia com a atividade osteoclástica removendo partes inativas. Depois disto, novas lamelas são depositadas em novas camadas concêntricas, do exterior para o interior até que um novo ósteon é formado (BELINHA, 2014).

Os novos ósteons são organizados por camadas circunferenciais completas ou seja um completo sistema haversiano, ver Fig. 4. Em alguns ósteons antigos esse processo tem ocorrido tantas vezes que tudo que está à esquerda da lamela original são pequenas porções de lamelas circunferenciais. Estas pequenas porções são chamadas lamelas intersticiais. O osso cortical é

remodelado por células alinhando o periósteo e endósteo¹ e as superfícies no canal haversiano (BELINHA; JORGE; DINIS, 2013).

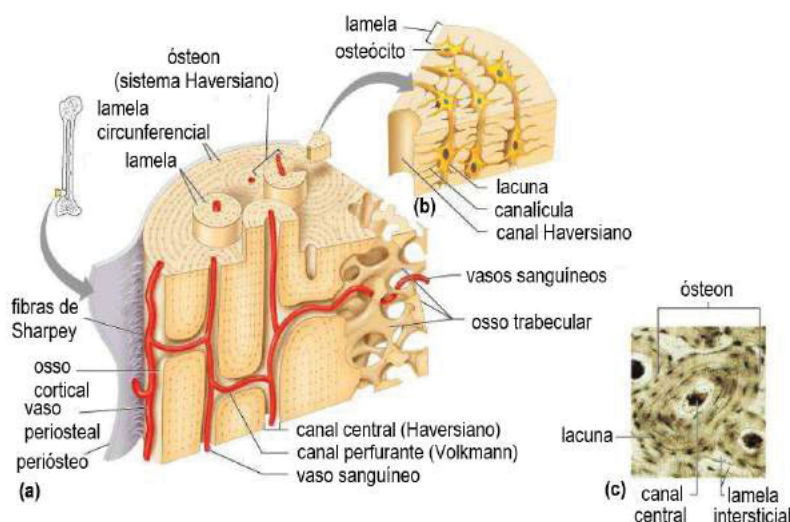


Figura 4 – Esquema detalhado da estrutura do osso cortical e trabecular (BARKAOUI, 2012).

No caso do osso trabecular, a borda da trabécula é preenchida com osteoblastos e osteoclastos. Durante o crescimento ou remodelamento das trabéculas, a formação de osso novo pela atividade de osteoblastos é balanceada pela remoção de osso pela atividade de osteoclastos na superfície oposta da trabéculas. A nova configuração da trabécula apresenta uma melhor distribuição para as tensões e tem as microfissuras reparadas.

O processo de remodelamento pode ser dividido em cinco estágios: ativação, reabsorção, inversão, formação e mineralização, conforme ilustra a Fig. 5. Simultaneamente, há milhares de ciclos de remodelamento ocorrendo no corpo. Estes ciclos ocorrem em vários estágios dependendo de onde e quando eles são iniciados. Burr e Allen (2013) descreve cada um destes ciclos:

- **Ativação:** este estágio representa o recrutamento de pré-osteoclastos para a superfície óssea seguindo pela sua diferenciação e fusão para tornar-se osteoclastos totalmente funcionais.
- **Reabsorção:** uma vez que os osteoclastos estejam presentes as células ósseas de linha retraem-se da superfície de modo a expor a matriz mineralizada aos osteoclastos. Este parece ser um processo ativo e é estimulado tanto pelos osteoclastos em si quando estes atingem a superfície, ou pela mesma sinalização que inicia o remodelamento. Sem a retração das células ósseas de linha os osteoclastos ficam incapazes de ligar-se ao osso e iniciar a reabsorção. Após a ligação os osteoclastos ativamente dissolvem o mineral

¹ A superfície periosteal é responsável pelo crescimento da espessura do osso. A atividade endosteal determina o diâmetro do canal medular. A atividade combinada das estruturas periosteio e endósteo determinam a espessura do córtex osseo.

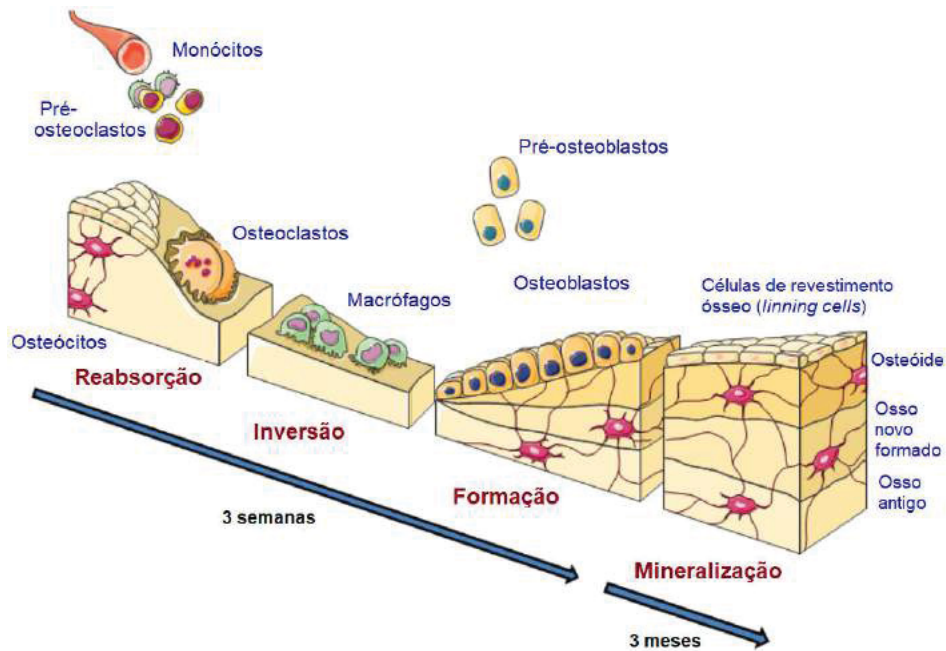


Figura 5 – Representação de um ciclo de remodelamento ósseo. Inicialmente, a fase de reabsorção envolve osteoclastos. Macrófagos atuam durante a fase de inversão que precede a de formação óssea. Os osteoblastos são responsáveis por formar a nova estrutura óssea depositando uma matriz osteóide. Finalmente, o osso é mineralizado durante a fase de quiescência concluindo o novo ciclo de remodelamento (RIEGER, 2011).

e liberam fragmentos de colágeno. Esses fragmentos podem ser medidos no sangue e na urina provendo indicadores importantes para o acesso do remodelamento ósseo. A medida que o processo de reabsorção procede, novos osteoclastos podem ser recrutados para o local de remodelamento tanto para suportar osteoclastos existentes quanto para substituir aqueles que morrem. Há uma variabilidade significativa no tamanho dos locais de remodelamento individuais nas superfícies trabecular e cortical. A regulação dessa variabilidade ainda não é bem compreendida.

- **Inversão:** a fase de reversão é caracterizada pelo fim da reabsorção osteoclástica e pelo início da formação de osso. O sinal para reversão dentro da Unidade de Massa Óssea (BMU) é desconhecido apesar de existirem várias teorias tratando deste tema. Interações diretas célula-célula entre osteoclastos e osteoblastos ou seus precursores podem induzir a sinalização para acessar um tipo de célula e ativar outra. A descoberta de proteínas extracelulares em osteoblastos e osteoclastos suporta esta teoria apesar de não haver evidências experimentais do contato direto entre as células. Outro mecanismo plausível, também teórico, é a presença de fatores liberados pela matriz óssea durante a reabsorção como, por exemplo, o , que estimulariam a migração e a diferenciação de osteoblastos. Uma vez que os osteoclastos concluíram a reabsorção do osso, os fragmentos de colágeno remanescentes na superfície exposta devem ser removidos. Admite-se atualmente que esta tarefa é realizada por uma forma especializada de células de linha óssea. Caso estes fragmentos não sejam removidos então a formação do osso por osteoblastos não procede.

Essas células especializadas são também reconhecidas por depositaram uma fina camada de nova matriz óssea, uma clara característica histológica que delinea as fronteiras dos osteons e hemiósteons, nos arredores da matriz mais antiga.

- **Formação:** durante o estágio de formação do osso, os osteoblastos estabelecem uma matriz orgânica desmineralizada osteóide a qual é primeiramente composta de fibras de colágeno do tipo 1 e servem como um padrão para cristais de hidroxiapatita inorgânica. A mineralização do osteóide ocorre em duas fases distintas. A mineralização primária, com a incorporação inicial de cálcio e íons de fosfato na matriz de colágeno ocorre rapidamente cerca de 2 a 3 semanas e representa aproximadamente 70% para o conteúdo mineral final. A mineralização secundária, com a adição final e maturação dos cristais minerais que ocorre sobre uma taxa de tempo mais longa (um ano ou mais). Os osteoblastos participando na nova formação do osso podem ter três destinos. A maioria (90%) morre mediante apoptose. Estes são substituídos por novos osteoblastos enquanto a formação ainda seja necessária no local. Outra fração de osteoblastos é incorporada na matriz osteóide eventualmente tornam-se osteócitos. Os osteoblastos permanecendo na conclusão da formação permanecem na superfície óssea como células de linha óssea e nativas. Estas células retêm a capacidade de tornarem-se ativadas e iniciar a produção de matriz óssea novamente.
- **Mineralização ou quiescência:** ao completar seu ciclo de remodelamento ósseo a superfície do osso resultante está coberta com células de linha. A matriz dentro da unidade remodelamento irá continuar a mineralização com tempo. De um modo geral, a maioria das superfícies ósseas dentro do osso estão em um estado de quiescência.

Na ausência de patologias um ciclo de remodelamento completo leva cerca de 4-6 meses do tempo de ativação ao tempo que os osteoblastos finalizam a produção da matriz. A mineralização da matriz continua por meses após a produção.

A taxa de remodelamento ósseo é muito alta durante a fase de crescimento e depois decresce gradativamente até que um pico de massa óssea é atingido. Na idade adulta esta taxa é altamente variável e é influenciada por fatores como a idade, genética, atividade física, nutrição, atividade hormonal e medicação (RIEGER, 2011). Segundo Recker *et al.* (2004), as taxas de remodelamento ósseo aumentam substancialmente nos anos seguintes à menopausa e permanecem elevadas ou aumentam ainda mais em mulheres com osteoporose, o que contribue para agravar a fragilidade óssea relacionada à idade. Indivíduos que fazem reposição hormonal podem adiar este acréscimo em remodelamento assim como os que utilizam agentes farmacêuticos antireabsortivos. Nos homens o acréscimo do remodelamento é menor e este tipicamente ocorre cerca de uma década após o acréscimo observado nas mulheres. Eventualmente com a idade a taxa de remodelamento tanto no homem quanto a mulher inicia um declínio.

2.1 As abordagens dos modelos de remodelamento ósseo

Os modelos desenvolvidos para simular numericamente o processo de remodelamento ósseo utilizam abordagens distintas de acordo com sua fundamentação conceitual e as características dos algoritmos adotados pelo método. [Rieger \(2011\)](#), [Barkaoui \(2012\)](#) destacam cinco abordagens não totalmente independentes: fenomenológica, mecanicista, otimização, reação-difusão e multiescala. No entanto, dada a complexidade do fenômeno de remodelamento ósseo muitos métodos tornam-se híbridos o que dificulta uma classificação. Segue uma pequena descrição destas abordagens.

Na **abordagem fenomenológica** descreve-se a resposta do osso em função apenas do nível de solicitação mecânica aplicado, sem definir a participação das células ósseas no processo de remodelamento. De um modo geral, nessa abordagem o processo pode ser dividido em três regiões: zona de reabsorção, zona de formação e zona de equilíbrio. Conforme o nível do estímulo mecânico, este se encaixa em uma das regiões e ativa a ação correspondente. Na primeira região, o osso busca diminuir uma certa zona óssea com baixa solicitação (zona de desuso ou reabsorção). Se a zona é considerada suficientemente solicitada, o tecido ósseo é formado (zona de formação). Entre estas duas regiões ou estes dois comportamentos distingue-se uma zona inativa resultante de uma solicitação demasiado fraca para iniciar uma formação e muito forte para ativar a reabsorção. (zona morta ou de equilíbrio) ([FROST, 1964](#)). O trabalho de [Frost \(1964\)](#) diferencia a resposta adaptativa do esqueleto adulto e do adolescente ([Fig. 6](#))

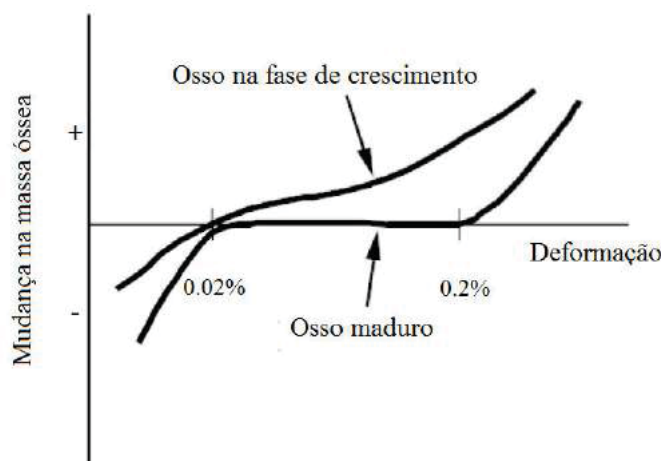


Figura 6 – Regiões definindo o modelo de remodelamento de Frost, que diferencia a resposta adaptativa do esqueleto adolescente e adulto ([FROST, 1964](#)).

[Cowin e Hegedus \(1976\)](#) desenvolveram uma das primeiras teorias de remodelamento ósseo em 1976 denominada de elasticidade adaptativa. No modelo, define-se o osso como um meio poroso bifásico constituído de uma estrutura elástica e um fluido extracelular. A adaptação óssea corresponde a um meio reagindo quimicamente sob o controle da deformação. O modelo considera um remodelamento interno e um superficial. No primeiro caso, a mudança ocorre na

densidade e , consequentemente, no módulo de elasticidade:

$$\frac{dE}{dt} = A_{ij}(\epsilon_{ij} - \epsilon_{ij}^0) \quad (2.1)$$

onde E é o módulo de elasticidade local, ϵ_{ij} é o tensor de deformações atuais, ϵ_{ij}^0 é o tensor de deformações de referência e A_{ij} é a matriz dos coeficientes de remodelamento.

No caso do remodelamento superficial, ocorre a adição ou remoção de material na superfície externa. Em termos matemáticos, a expressão fica:

$$\frac{dX}{dt} = B_{ij}(\epsilon_{ij} - \epsilon_{ij}^0) \quad (2.2)$$

onde X é a superfície característica perpendicular do osso e B_{ij} correspondem aos coeficientes de remodelamento.

Huiskes *et al.* (1987) sugerem o uso da densidade de energia de deformação como estímulo mecânico, o que simplifica os problemas relacionados à identificação de numerosos parâmetros do modelo encontrado no modelo de elasticidade adaptativa de Cowin. Assume-se a existência de uma zona de equilíbrio na qual não ocorreria mudança na massa óssea (Fig. 7). Em termos matemáticos, o modelo pode ser expresso por:

$$\frac{dE}{dt} = \begin{cases} c(u - (1+s)u^*) & \text{se } u > (1+s)u^* \\ 0 & \text{se } (1-s)u^* \leq u \leq (1+s)u^* \\ c(u - (1-s)u^*) & \text{se } u < (1-s)u^* \end{cases} \quad (2.3)$$

onde E é o módulo de elasticidade para o ponto considerado, u é a densidade de energia de deformação e u^* é o valor homeostático ou de equilíbrio para u , e $2s$ é o comprimento da zona de equilíbrio.

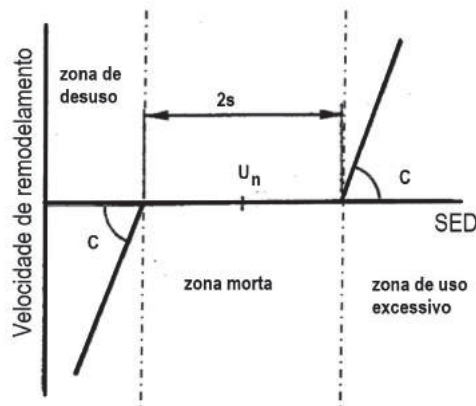


Figura 7 – Regiões definindo as zonas de remodelamento no modelo de Huiskes (HUISKES *et al.*, 1987).

Em analogia ao termostato que atua buscando o equilíbrio térmico de um sistema, Frost (1987) propõe o conceito de "mecanostato" no qual a estrutura óssea é adaptada de modo

que a deformação mecânica local não exceda uma deformação efetiva mínima. Frost sugere ainda que certos hormônios e agentes bioquímicos poderiam burlar o "mecanostato" e alterar o valor da deformação efetiva mínima, o que explicaria as mudanças de comportamento adaptivo relacionadas a idade e as comorbidades ósseas.

Na abordagem fenomenológica, estímulos distintos da densidade de energia de deformação podem ser utilizados, como a deformação equivalente ou a tensão equivalente (BEAUPRÉ; ORR; CARTER, 1990).

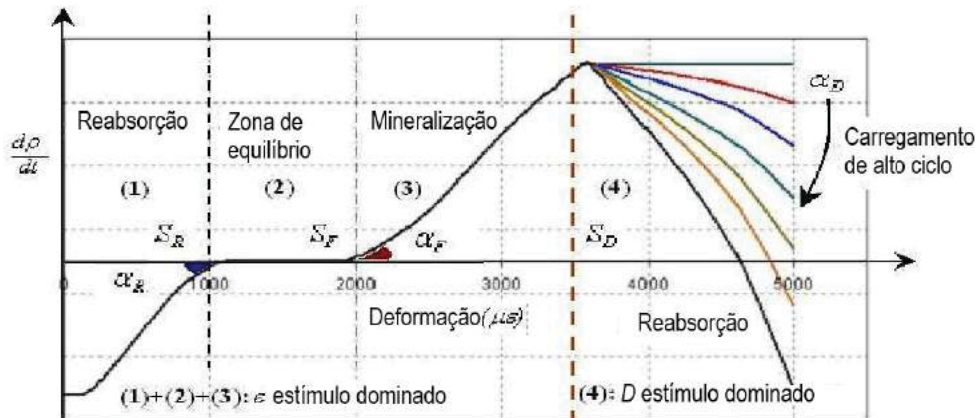


Figura 8 – Representação da velocidade do remodelamento ósseo em função do estímulo (BARKAOUI, 2012)

Junto a um estudo sobre a capacidade de certas células ósseas capturar as informações mecânicas, Mullender e Huiskes (1997) propõem um modelo de remodelamento do osso trabecular, levando em conta o tratamento e a distribuição das informações mecânicas fornecidas pelos osteócitos, o que permite uma distribuição mais realista do estímulo mecânico.

Doblaré e Garcia (2002) desenvolveram um modelo anisotrópico de remodelamento ósseo construído sobre a teoria de dano contínuo. O trabalho baseou-se em estudos anteriores desenvolvidos na Universidade de Stanford (CARTER; ORR; FYHRIE, 1989; BEAUPRÉ; ORR; CARTER, 1990; JACOBS, 1994)) e atende ao aspecto isotrópico em uma formulação com evolução anisotrópica. Os autores utilizam uma variável de dano como função da densidade aparente do material e consideram a possibilidade de uma evolução negativa para o dano, que representaria uma reparação do material. Uma análise comparativa entre os modelos de remodelamento isotrópico de Jacobs (1994) e anisotrópico é feita no trabalho de Dicati (2015). O modelo de Jacobs (1994) é bastante famoso e foi implementado na seção seguinte deste trabalho.

O trabalho de McNamara e Prendergast (2007) combina os estímulos de deformação e de microdanos para a remodelamento ósseo. Conforme ilustra a Fig. 9, quando o dano é inferior ao dano crítico, o estímulo adotado é a deformação, e quando este for superior ao dano crítico, adota-se o dano.

A **abordagem mecanística** tem sido a mais difundida na modelização de remodelamento ósseo. Essa abordagem incorpora uma visão mais biológica vinculando as ações dos agentes

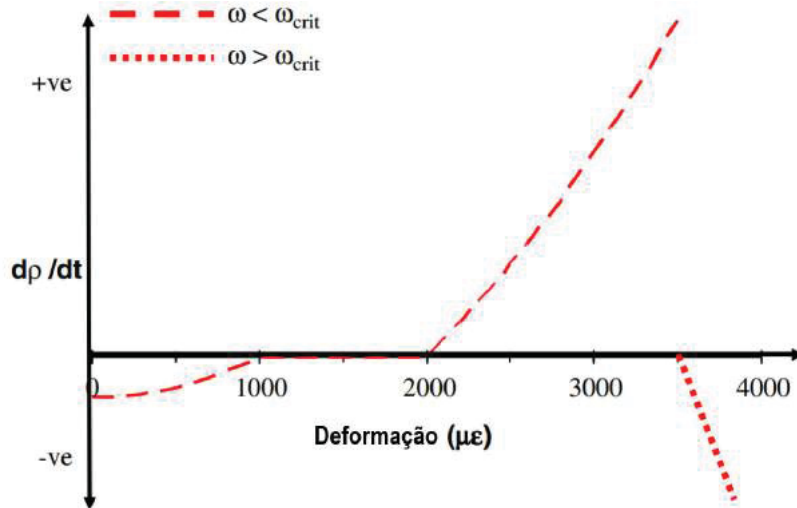


Figura 9 – Modelo de remodelamento proposto por McNamara e Prendergast (2007) utilizando estímulos por deformação e microdanos.

biológicos (células, agentes bioquímicos) ao estímulo mecânico. Deste modo, supera uma limitação da abordagem fenomenológica que não leva em conta a ação celular no processo de adaptação óssea. Hazelwood *et al.* (2001) inspirou-se nos trabalhos de Martin (1983) e Martin (1992) que abrangiam a noção de ativação de células devido ao acúmulo de dano para desenvolver os primeiros modelos que descrevem a ação celular em resposta a um carregamento mecânico (BARKAOUI, 2012), conforme mostra a Fig. 10.

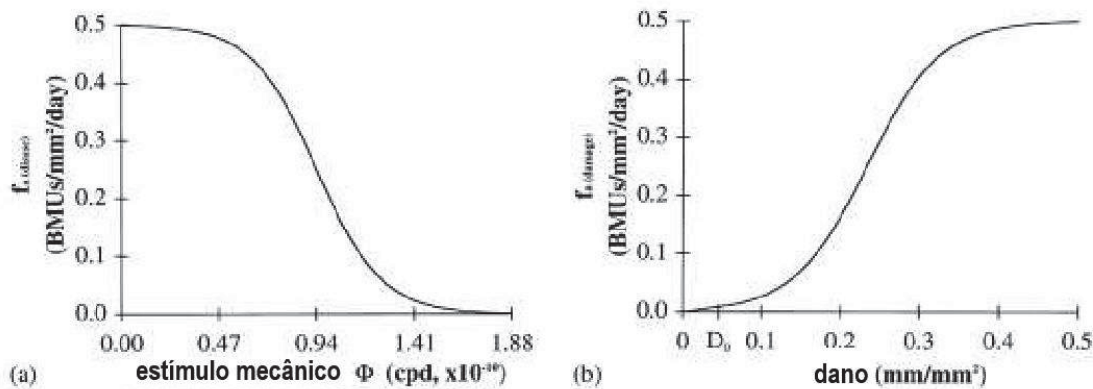


Figura 10 – Relações entre a frequência de ativação e BMUs (HAZELWOOD *et al.*, 2001).

Outros trabalhos se inserem nesta abordagem. Hernandez, Beaupré e Carter (2003) que modela a ação espacial das BMU's definindo a quantidade de tecido reabsorvido e osteóide depositado para um volume representativo de BMUs. Nyman *et al.* (2004) desenvolve um modelo de remodelamento ósseo que leva em conta o efeito do tratamento com bisfosfonatos sobre o volume e dano ósseo e da modelização da função de ativação das BMUs. Ruimerman *et al.* (2005) propõe uma análise tridimensional que integra a mecano-transdução. García-Aznar, Rueberg e Doblare (2005) desenvolve uma formulação da evolução temporal e espacial das BMUs no processo de remodelamento ósseo 3D por elementos finitos. Magnier, Wendling-Mansuy e

Chabrand (2007) propõe um modelo de remodelamento ósseo do tecido trabecular considerando uma função espacial que permitiria avaliar o sinal mecânico fornecido pelos osteócitos e seus vizinhos. Finalmente, o trabalho de Gerhard *et al.* (2009) que utiliza o modelo de Müller (2005) para testar a hipótese segundo a qual é possível prever a evolução da arquitetura óssea sem conhecer a distribuição exata da densidade de energia de deformação mediante unicamente pelo conhecimento das forças aplicadas.

As simulações baseadas na **abordagem de otimização** buscam encontrar configurações que atendam critérios de otimalidade para a estrutura, como, por exemplo, a homogeneização da densidade de energia de deformação. Este método é pouco utilizado na modelização do remodelamento ósseo (RIEGER, 2011) visto que apresenta algumas limitações, tais como:

- consiste em um processo global que não está baseado em mecanismos físicos e mensuráveis;
- não se fundamenta em nenhum fenômeno fisiológico e portanto não possibilita uma melhor compreensão do processo de adaptação;
- a noção de tempo é um pouco vaga em termos biológicos.

Nesta abordagem, Hollister *et al.* (1991) e Hollister e Kikuchi (1994) propõem o método de otimização da estrutura trabecular baseada sobre uma técnica de homogeneização da densidade de deformação. Bagge (2000) desenvolve um modelo anisotrópico aparente baseado na minimização da densidade de energia. Tabor e Rokita (2007) utilizam um método estocástico baseado na pesquisa aleatória de soluções conjuntas do problema. Tsubota, Adachi e Tomita (2002) utilizam uma restrição mecânica local para iniciar o remodelamento trabecular de maneira a uniformizar a distribuição de restrições no nível local. Pode-se igualmente citar os trabalhos de Adachi *et al.* (2006), Jang e Kim (2010), Jang e Kim (2008), Jang, Kim e Kwak (2009), Coelho *et al.* (2009).

A **abordagem de reação-difusão** consiste na visualização das células ósseas como um fluido de difusão que atravessa uma estrutura óssea e reage com ela. Esta abordagem é conhecida pelos trabalhos de Matsuura *et al.* (2003), Matsuura *et al.* (2002) baseado no conceito de reação-difusão das BMUs. Ele considera um campo eletrostático no qual as propriedades piezoelétricas do colágeno assim que o escoamento do fluido intersticial ósseo torna-se um estímulo. Tezuka *et al.* (2005) estendem este conceito a uma geometria bidimensional estudando a extremidade superior do fêmur com ajuda de uma simulação por elementos finitos. Esta abordagem permite obter a orientação do tecido trabecular da extremidade superior dos fêmur em função da orientação da força aplicada.

A **abordagem multiescala**, um pouco mais recente, consiste em modelizar o conjunto de escalas que tem um papel na adaptação óssea. Este tipo de método tem sido cada vez mais utilizado e permite combinar diferentes conjuntos de abordagens descritas anteriormente. Neste

sentido, [Viceconti et al. \(2008\)](#) propõem um modelo considerando a distribuição da densidade do tecido ósseo no nível microscópico e a densidade aparente resultante, incluindo a ação de músculos sobre o osso e juntas visando reproduzir os esforços de marcha. [Hambli, Katerchi e Benhamou \(2011\)](#) utilizam o método de elementos finitos associado a um modelo de rede neural buscando estabelecer uma modelização multi escala do remodelamento ósseo. [Mercuri \(2013\)](#) estuda a dinâmica de populações celulares ósseas utilizando técnica de homogeneização na microescala ([SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013](#)) e o modelo de populações de [Pivonka et al. \(2008\)](#).

2.2 A osteoporose

A osteoporose é uma doença metabólica caracterizada pelo aumento significativo do remodelamento ósseo, produzindo perda da massa óssea, degradação da microarquitetura óssea e perda da qualidade óssea [Bono e Einhorn \(2003 apud GIORDANO et al., 2013\)](#). Tais características consequentemente, aumentam o risco de fraturas.

Estima-se que a osteoporose atinja mais de 200 milhões de pessoas no mundo, sendo as mulheres as mais afetadas. No Brasil, a prevalência de osteoporose entre as mulheres na pós-menopausa é de aproximadamente 40% ([PINHEIRO; EIS, 2010](#)). Conforme destaca [Prestwood et al. \(2003\)](#), o risco de fratura é inversamente proporcional aos níveis de estrogênio em mulheres na pós-menopausa.

O estrogênio participa da regulação do remodelamento ósseo. Com a perda deste hormônio ocorre um aumento do processo de remodelamento tanto no osso cortical quanto no trabecular ([GIORDANO et al., 2013](#)). A forma de ação do estrogênio envolve o trabalho de dois receptores: o α ($ER\alpha$) e o β ($ER\beta$) ([RAISZ, 2005](#)). No nível celular, a atuação ocorre sobre a formação óssea, que, conforme visto anteriormente, é mediada por osteoblastos e osteócitos, aumentando a resposta destas células à estímulos mecânicos. Por outro lado, o estrogênio estimula o sistema Osteoprotegerina (OPG) e produção do ligante para o receptor de ativação do fator nuclear κB (RANKL) nas células do estroma² e nos osteoblastos, impedindo uma reabsorção óssea excessiva. Nos osteoclastos, o estrogênio age diretamente evitando a diferenciação e acelerando a apoptose, mediante o aumento da produção do $TGF - \beta$.

Conforme destaca [Giordano et al. \(2013\)](#), vários fatores contribuem para o aumento da reabsorção óssea na osteoporose, como, por exemplo, o aumento da expressão do RANKL nos osteoblastos e linfócitos T e, em alguns casos, a diminuição da expressão do OPG. Considerando que a diminuição da razão RANKL/OPG e a interação RANKL/RANK são eventos fundamentais para a atividade dos osteoclastos, ocorre consequentemente uma grande perda da arquitetura trabecular. [Giordano et al. \(2013\)](#) também afirmam que diversos estudos constatarem uma redução

² Estroma é o tecido de sustentação de um órgão, ou seja, que serve para sustentar as células funcionais deste órgão. Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Estroma>. Acesso em 05/10/2017

da população de osteócitos nas lacunas do osso cortical, e relatam a apoptose de osteócitos em pacientes que sofreram fratura do colo do fêmur. A apoptose de osteócitos aumenta com as microfraturas devido ao acúmulo de microdano e a inversão do *turnover* ósseo. De modo cíclico, os osteócitos ao morrerem, emitem moléculas sinalizadoras tais como o RANKL e outras citocinas, propagando o dano ósseo e resultando fraturas (GIORDANO *et al.*, 2013).

Conforme Geissler, Bajaj e Fritton (2015), as fraturas osteoporóticas resultam de um desgaste ósseo metabólico relacionado à idade, caracterizado por extremidades ósseas altamente densas e com resistência óssea reduzida e predomínio da estrutura trabecular. No processo de remodelamento, observa-se que as taxas de reabsorção óssea osteoclástica ultrapassam a formação óssea osteoblástica, resultando numa estrutura altamente porosa. Pessoas com osteoporose costumam sofrer fraturas do quadril e lesões por esmagamento das vértebras espinhais em situações de queda que normalmente não resultariam em fratura em indivíduos não acometidos da doença (SANDERS *et al.*, 1998).

O diagnóstico clínico da osteoporose utiliza a medida de DMO obtida pela técnica de densitometria óssea por dupla emissão de raio-x (DXA). As medidas de DMO são convertidas em T-scores ou Z-scores que representam os desvios padrões obtidos nos exames, comparados com a média de uma população sadia de referência. O T-score é o desvio padrão da DMO considerando como referência adultos jovens saudáveis, entre 20 e 40 anos. O Z-score é o desvio padrão da DMO comparado a uma população da mesma idade. A Sociedade Internacional para Densitometria Clínica ou *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) recomenda que se utilize o T-score para diagnóstico em mulheres na pós-menopausa e em homens com idade igual ou superior a 50 anos. No caso de mulheres antes da menopausa e em homens com idade inferior a 50 anos, em particular crianças, os Z-scores são adotados preferencialmente. Define-se um Z-score igual ou inferior a -2,0 como abaixo da variabilidade esperada para a idade e um Z-score superior a -2,0 como dentro da variabilidade esperada. A Tab. 1 apresenta o critério de diagnóstico clínico da osteoporose avaliado pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Tabela 1 – Critério da OMS para diagnóstico clínico da osteoporose. (SZULC; BOUXSEIN, 2011)

T-score	Diagnóstico
≥ -1.0	Normal
$-2.5 < \text{T-score} < -1.0$	Osteopenia
$\text{T-score} \leq -2.5$	Osteoporose
$\text{T-score} \leq -2.5$ com fratura pro fragilidade	Osteoporose severa

2.2.1 Tratamento da osteoporose

O tratamento não farmacológico da osteoporose caracteriza-se por mudanças de estilo de vida visando a prevenção da doença, e inclui medidas como o aporte nutricional de cálcio e vitamina D, o estímulo à atividade física, o afastamento de fatores de risco, como o tabagismo, e

a prevenção de quedas (incluindo medidas como o uso de calçados adequados, corrimões, iluminação adequada, evitar tapetes, tratamento oftalmológico, entre outras) (RIERA; TREVISANI; RIBEIRO, 2003; BODY *et al.*, 2011).

O tratamento farmacológico é indicado a partir do diagnóstico clínico da doença ($T\text{-score} < -2.5$), a ocorrência de fraturas osteoporóticas, e osteopenia ($T\text{-score} < -1.5$) associada a um ou mais fatores de risco da osteoporose. Os fármacos utilizados no tratamento da osteoporose podem ser divididos em três categorias (SZULC; BOUXSEIN, 2011; GIORDANO *et al.*, 2013):

- antireabsortivos ou anticatabólicos: agem inibindo a reabsorção óssea e, consequentemente, levando a um aumento da DMO em vários graus. Entre estes pode-se citar os bisfosfonatos, o estrogênio, os moduladores seletivos do receptor do estrogênio, e o anticorpo monoclonal humano para o RANKL;
- anabólicos: agem estimulando a formação óssea, como por exemplo o hormônio da paratireoide ou paratormônio (PTH1-84) e a teriparatida ou forma recombinante do hormônio paratireoide (PTH1-34);
- agentes de dupla ação (dual-acting bone agents, ou DABA em inglês): os que combinam as ações antireabsortiva e de estímulo a formação óssea, como o ranelato de estrôncio.

A seguir são descritas brevemente as opções de tratamento com agentes antireabsortivos, anabólicos e de dupla ação.

A terapia de reposição hormonal (TRH) inclui a administração de estrogênio no caso de mulheres histerectomizadas ou na combinação de estrogênio com progestágeno no caso de mulheres com útero (KULAK *et al.*, 2011). A TRH diminui o balanço ósseo e aumenta a DMO em todas as regiões do esqueleto nas mulheres pós menopausa. Os estudos *Women's Health Initiative* (WHI) (INVESTIGATORS *et al.*, 2002) e o *Women's Interventional Study of long Duration Oestrogen after Menopause* (WISDOW) (VICKERS *et al.*, 2007) acessaram a eficácia anti-fratura do TRH a partir de estudos de casos, meta-análises e testes clínicos randomizados. O WMI e o WISDOW também apontaram uma redução do risco de fratura por fragilidade em 20 % a 30 %. No entanto, a TRH apresenta riscos a saúde como a alta incidência de eventos cardiovasculares, câncer dos seios, ovários e endométrio e deterioração da função cognitiva global. Trata-se de um tratamento controverso, no qual os riscos e benefícios precisam ser avaliados cuidadosamente e informados ao paciente. O TRH é considerado como um tratamento aceitável para a osteoporose apenas nos casos em que outros tratamentos não são apropriados ou apresentam efeitos colaterais indesejados, recomendando-se que o tratamento seja na menor dose efetiva e no menor tempo possível (VICKERS *et al.*, 2007; INVESTIGATORS *et al.*, 2002; HULLEY *et al.*, 1998).

Os moduladores seletivos do receptor do estrogênio (SERM) são moléculas sintéticas com a habilidade de se ligar ao receptor de estrogênio e conferir um efeito agonista ou antagonista

dependendo do tecido-alvo. Estes apresentam potencialmente um efeito de prevenir a perda de massa óssea e reduzir o risco de fratura, principalmente em região de coluna lombar (KULAK *et al.*, 2011). Os SERMs aprovados para o tratamento da osteoporose atualmente são o tamoxifeno, raloxifeno e basedoxifeno. No Brasil o único SERM atualmente disponível é o raloxifeno.

Os bisfosfonatos (BF), amplamente reconhecidos como inibidores da reabsorção óssea, constituem o principal tratamento para a osteoporose, dada a sua eficácia e segurança constatada em diversos estudos clínicos. O uso dos BF para o tratamento da osteoporose tornou-se estabelecido na década de 90, primeiramente com o etidronato, cujo primeiro uso clínico foi como inibidor da calcificação, e depois com o alendronato. O alendronato foi a primeira droga aprovada nos EUA para o tratamento da osteoporose em 1995, e tornou-se um marco no tratamento da doença. Os estudos pioneiros a respeito do alendronato relataram uma redução de cerca de 50 % dos casos de traumas de baixa energia (MÉNDEZ-GIL *et al.*, 2013). Posteriormente, foram introduzidos outros bisfosfonatos como o risedronato, ibandronato e o zoledronato. Russell (2011) faz uma leitura histórica dos principais eventos relacionados ao desenvolvimento dos bisfosfonatos. Um panorama desta história está ilustrado na Fig. 11.

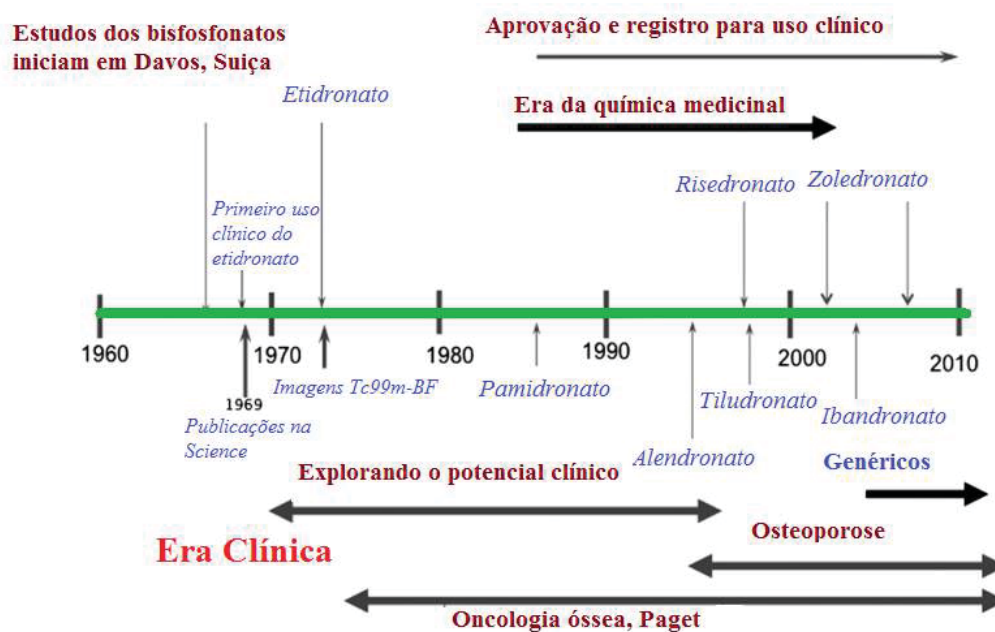


Figura 11 – A história dos bisfosfonatos (RUSSELL, 2011).

De um modo geral, os BF tornaram-se o tratamento adotado para várias doenças cuja principal característica patológica é a maior atividade osteoclástica. Isto inclui obviamente a osteoporose, mas também outras doenças ósseas tais como a doença de Paget, metástases ósseas e hipercalcemia (RUSSELL, 2011).

A forma de administração (via oral, endovenosa), frequência (diário, semanal, mensal) e efeito esperado do tratamento pode variar conforme o fármaco utilizado. O zoledronato, por exemplo, é administrado por via intravenosa que permite fornecer uma dose definida sem a

variabilidade da administração oral, e ainda sem a potencial intolerância gastrointestinal. O Risedronato possui uma versão com revestimento entérico³ permitindo que seja administrado com as refeições, melhorando a disposição do paciente com o tratamento.

O denosumabe é um medicamento utilizado para tratamento da osteoporose, que age bloqueando a interação do sistema RANK/RANKL (receptor ativador do fator nuclear κB /ligante do receptor ativador do fator nuclear κB) nas células da linhagem osteoclástica (SZULC; BOUXSEIN, 2011). A ligação do RANKL com o estimula nos osteoclastos a diferenciação, a ativação e a sobrevivência. Portanto, ao impedir esta ligação, o denosumabe inibe a reabsorção óssea. McClung *et al.* (2006) relata que em mulheres no pós-menopausa com baixa densidade de massa óssea (DMO), a administração subcutânea⁴ de 60 mg do denosumabe a cada 6 meses aumentou a DMO de 1 a 7% dependendo do local no esqueleto. A inibição da reabsorção óssea ocorre de forma forte e rápida, diminuindo, por exemplo, a dosagem sérica de⁵ em mais de 80% após uma semana da injeção.

Em mulheres osteoporóticas pós-menopausa, o Denosumab diminuiu o risco de fratura vertebral em 70% (incluindo uma redução de 60% na incidência de fraturas vertebrais múltiplas) e o risco de fraturas não vertebrais em 20% (com diminuição de 40% na incidência de fratura de quadril) (SMITH *et al.*, 2009). No caso de homens mais velhos tratando câncer de próstata mediante terapia da privação de andrógeno, o Denosumab diminuiu o balanço ósseo (*turnover*), aumentou a DMO de 4 a 7%, bem como diminuiu a incidência de fraturas vertebrais em 60% e de fraturas múltiplas em 70% (SMITH *et al.*, 2009).

Há diferenças na ação dos BF nos osteoclastos comparada com o denosumabe. Este último é um anticorpo totalmente humano que neutraliza o RANKL, fundamental para o desenvolvimento osteoclástico normal. Ao impedir a diferenciação osteoclástica, o medicamento faz com que os osteoclastos desapareçam no decorrer do tratamento. No caso dos BF, a ação parece ser direcionada no sentido de desabilitar os osteoclastos. Estes, ainda que presumidamente desabilitados, podem ser encontrados em biopsias de pacientes tratados com alendronato oral conforme estudo de Weinstein, Roberson e Manolagas (2009).

³ O revestimento entérico é uma técnica utilizada para impedir que a cápsula se dissolva no estômago, fazendo com que os princípios ativos sejam liberados no intestino. Esta técnica é importante porque alguns medicamentos irritam o estômago ou sofrem a ação das enzimas digestivas do suco gástrico, sendo degradados por este. Fonte: Wikipedia (2016).

⁴ O tecido subcutâneo (abaixo da pele ou adiposo) possui poucos vasos sanguíneos, portanto, os medicamentos administrados neste tecido apresentam taxas de absorção mais lentas e graduais, sendo mais lento do que a injeção intramuscular e mais rápido do que a intradérmica. Fonte: Taylor *et al.* (1997).

⁵ O carboxitelopectídeo de ligação cruzada do colágeno tipo I (CTX-I) é um marcador para reabsorção óssea que avalia a presença no sangue ou urina, de componentes da matriz óssea liberados na circulação depois de sua secreção pelos osteoblastos ou depois de sua liberação durante a reabsorção osteoclástica. Os marcadores, em geral podem ser utilizados, isoladamente ou em conjunto, com a densitometria óssea, nas seguintes situações: identificação do estado de alto remodelamento e de pacientes em risco de osteoporose, seleção de pacientes para a terapia anti-reabsortiva, predição do risco de fratura e, principalmente, monitoração da resposta terapêutica. Fonte: Franco (1996).

O PTH⁶ e teriparatida são agentes anabólicos, ou seja, agem como efetivos estimuladores da formação óssea. Diferentemente do que ocorre com o hiperparatireoidismo, caracterizado pelo aumento do referido hormônio, a infusão intermitente do PTH provoca um aumento em número e na atividade dos osteoblastos (KULAK *et al.*, 2011). Isto repercute tanto no aumento da massa óssea quanto na melhoria da arquitetura dos ossos trabecular e cortical (SZULC; BOUXSEIN, 2011). A possível vantagem terapêutica de associar os tratamentos com PTH e BF ainda carece de estudos efetivos. Esta questão é importante visto que o tratamento anabólico necessita de injeção subcutânea. De um modo geral, adota-se este tratamento em pacientes com fraturas osteoporóticas preexistentes, pacientes com baixa densidade de massa óssea (DMO) e com resposta insatisfatória ao tratamento antireabsortivo.

A Tab. 2 apresenta os principais fármacos utilizados no tratamento da osteoporose, juntamente com sua dosagem e tipo de infusão comumente adotados.

Tabela 2 – Fármacos disponíveis para o tratamento da osteoporose (RUSSELL *et al.*, 2008)

Droga	Via Oral			Endovenoso	Subcutâneo
	Diário	Semanal	Mensal		
Alendronato	10 mg	70 mg			
Risedronato	5 mg	35 mg	150 mg		
Ibandronato	2.5 mg		150 mg	3 mg a cada 3 meses	
Ácido zoledrônico				5 mg anual	
Raloxífeno	60 mg				
Teriparatida					20 mcg/dia
Denosumab					60 mg a cada 6 meses

2.2.2 Fraturas femorais

A classificação de fraturas é baseada em aspectos como a localização, a energia estimada para produzi-la e a configuração da fratura (padrão de quebra) (NOGUEIRA; ZERBINI, 2011). O critério de classificação fornece informações importantes sobre o meio biomecânico anterior a fratura. Fraturas devidas a condições patológicas tais como osteoporose, doença de Paget, osteogênese imperfeita, raquitismo ou câncer ósseo são geralmente fechadas, mantendo a pele sobreposta intacta e resultam de eventos de baixa energia. Por outro lado, impactos de alta energia em geral resultam em fraturas expostas.

Estas fraturas típicas incluem aquelas que têm pelo menos uma grande fenda que atravessa completamente todos os córtices, incluindo toda a largura do osso. As fraturas simples são espirais, oblíquas e transversais. As fraturas mais complexas e de maior energia incluem ruptura, fragmentação com muitos pequenos fragmentos ósseos e/ou fragmentos prensados.

As fraturas femorais mais comuns ocorrem no colo femoral e na região introtrocantérica

⁶ Ao longo do texto quando se utilizar a sigla PTH, faz-se referência ao hormônio da paratireóide ou PTH1-84

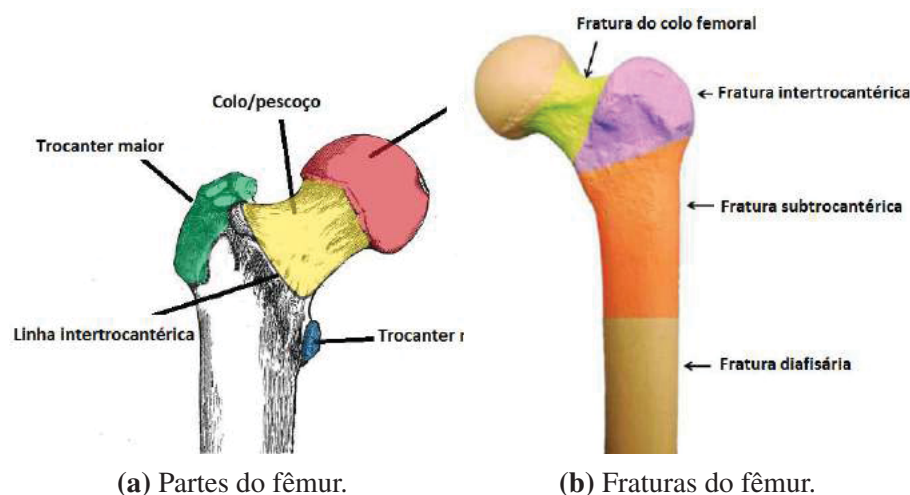


Figura 12 – Regiões do fêmur e localização de fraturas. Adaptado de Jones (2016)

localizada entre o grande e o pequeno trocanter. Incidem principalmente em pessoas acima dos 50 anos e pessoas incapazes de cuidar de si próprio, podendo ocorrer por trauma ou osteoporose (fraturas por fragilidade ou baixo trauma) (NOGUEIRA; ZERBINI, 2011).

Fraturas nas regiões subtrocantericas e diafisarias são incomuns e geralmente ocorrem em jovens ou adultos na meia idade como resultado de um trauma de alta energia. Estas são frequentemente cominutivas (fraturas que produzem vários fragmentos) e associam-se a extensa lesão de tecidos moles, sangramento e dor intensa (SEINSHEIMER, 1978).

Tabela 3 – Achados clínicos e radiográficos comuns nas fraturas atípica e osteoporótica do fêmur^f

Característica	Achados clínicos e radiográficos comuns	
	Fratura atípica	Fratura osteoporótica
Associação com trauma	Sem trauma ou de baixa energia	Baixa energia
Pródromos	Dor na coxa	Nenhum
Localização (região)	Subtrocanterica ou diáfise femoral	Colo do fêmur ou intertrocanterica
Configuração da fratura	Transversa ou oblíqua curta	Obliqua longa ou espiral
Fragmentação	Nenhuma	Possível
Morfologia da cortical	Relativamente espessada	Fina
Outros sinais	Reação perióstica localizada Retarde de consolidação	Osteopenia generalizada Canal medular alargado

^f Fonte: Relatório da força tarefa da *American Society for Bone and Mineral Research* (SHANE *et al.*, 2010).

Relatos na literatura médica de fraturas femorais subtracontéricas ou diafisarias não associadas com traumas ou associadas apenas a traumas de baixa energia como cair da mesma altura tem se tornado mais frequentes. Essas fraturas diferem das fraturas osteoporóticas em vários aspectos, incluindo mecanismo de lesão, localização e configuração da fratura. A Tabela ?? compara características associadas a fraturas atípicas e fraturas osteoporóticas.

O uso de bisfosfonatos para o tratamento da osteoporose tem sido mundialmente adotado.

Os BF tem sua eficácia comprovada em diversos estudos na inibição do processo de remodelamento ósseo, elevação da DMO e das propriedades mecânicas dos ossos e consequente redução na incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais (ZHENG; TANG; QIN, 2016). Por outro lado, vários relatos de casos de fraturas atípicas femorais em associação com tratamentos a longo prazo com bisfosfonatos tem sido publicados recentemente. (ODVINA *et al.*, 2005) foi o artigo pioneiro em abordar o tema das fraturas atípicas. Segundo o estudo, nove pacientes que fizeram tratamento com alendronato por longo prazo (3 a 8 anos), desenvolveram posteriormente fraturas espontâneas não-vertebrais, e seis dos pacientes apresentaram um atraso na cicatrização da fratura. O relatório da força tarefa da ASBMR (SHANE *et al.*, 2010) constatou uma incidência de 2 casos em 100.000 pacientes por ano após 2 anos de uso de bisfosfonatos. Após 8 anos de uso de bisfosfonato, este número aumentou para 78 casos por 100.000 pacientes.

Como ressalta o trabalho de Odvina *et al.* (2005), a supressão do remodelamento ósseo induzida por este tipo de fármaco poderia ter um efeito negativo principalmente a partir de 4 anos de tratamento continuado, comprometendo a resistência mecânica do osso e o tornando este suscetível ao surgimento de fraturas de stress femorais diafisárias e subtrocantéricas.

A forma como agem os bisfosfonatos no entanto, não é a mesma. O alendronato, por exemplo, se fixa à hidroxiapatita com maior afinidade que os demais fármacos desta família, o que aumentaria seu efeito e permanência no osso. No estudo de Schilcher *et al.* (2015) o risedronato foi associado a um menor risco de fratura atípica do que o alendronato. Como o risedronato tem uma menor afinidade com a hidroxiapatita, isto resultaria em uma distribuição mais uniforme no osso, meia-vida mais curta e um efeito mais fraco no remodelamento. O efeito negativo para os pacientes que tomam este tipo de bisfosfonato de forma prolongada seria o acúmulo de microdanos, que os deixariam mais suscetíveis a fraturas atípicas femorais.

Várias publicações, por outro lado, alertam que a incidência deste tipo de fratura que possa ser associada com o tratamento prolongado com bisfosfonatos é muito baixa, tornando o risco de seu uso não significativo (MÉNDEZ-GIL *et al.*, 2013). Além disto, há uma grande dificuldade em se estabelecer uma relação causal direta entre as fraturas femorais atípicas e o uso prolongado de bisfosfonatos, visto que os pacientes em geral recebem tratamentos concomitante com outros fármacos que produzem supressão do remodelamento ósseo, como por exemplo, estrógenos, glucocorticóides, entre outros (GIUSTI; HAMDY; PAPAPOULOS, 2010).

A controvérsia do tema motivou a *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) a criar um grupo de trabalho voltado a revisar as publicações referentes a este tema. Esta força tarefa publicou em 2010 um relatório que se tornou referência mundial sobre o tema (SHANE *et al.*, 2010). Segundo o relatório que se baseou na revisão dos dados publicados, constatou-se por exemplo, que a incidência de fraturas atípicas é muito baixa e que há uma dificuldade em se estabelecer uma relação causal entre o uso dos bisfosfonatos e as fraturas atípicas. Apesar disto, foi observado um aumento do risco desta fratura com o aumento da exposição aos bisfosfonatos, o que assinala a necessidade de se desenvolverem modelos de

investigação que permitam analisar o real alcance desta afecção e sua possível relação com o tratamento prolongado de fármacos. A Fig. 13 ilustra um modelo de fratura atípica proposto por Geissler, Bajaj e Fritton (2015).



Figura 13 – Modelo de fratura atípica que apresenta sintomas semelhantes aos de uma fratura de estresse de tipo insuficiência. Um córtex completo, único, fratura transversal no lado de tração (lateral) do fêmur leva a irritação ou ruptura da camada de tecido mole periosteal exterior do osso. A reação inclui um pequeno calo (preto) de rápida formação óssea que tenta estabilizar o perioste, e o paciente apresenta o que parece ser uma fratura de estresse de tipo insuficiência. Fonte: (GEISSLER; BAJAJ; FRITTON, 2015)

O relatório da ASBMR de 2010 define as característica principais e secundárias das fraturas femorais atípicas completas e incompletas, recomendando a presença de todas as características principais para a caracterização de uma fratura femoral como atípica, conforme mostra a Tabela ??.

Tabela 4 – Critérios para o diagnóstico das fraturas atípicas do fêmur^a

Critérios maiores	Critérios menores ^b
Sem história marcada de trauma local ou trauma de baixa energia ^c	Espessamento do periosteio junto à cortical lateral
Fratura localizada em qualquer região distal ao trocanter menor e proximal à área supra-condiliana	Espessamento generalizado das corticais do fêmur
Configuração transversa ou oblíqua curta	Sintomas prodrômicos
Fratura simples, não fragmentada	Associação com sintomas ou fratura bilateral
Espícula óssea medial nas fraturas completas e envolvimento somente da cortical lateral nas incompletas	Evidência de retardo de consolidação
	Presença de comorbidades ou uso de algum(ns) medicamento(s) ^d

^a Fonte: (SHANE *et al.*, 2010).

^b Todos os critérios maiores, acompanhados ou não por algum dos critérios menores, são necessários para diagnosticar as fraturas atípicas do fêmur.

^c Trauma de baixa energia é definido como uma queda de uma altura de pé ou menos ao solo.

^d Exemplos de comorbidades e medicamentos são, respectivamente: artrite reumatoide, raquitismo, osteomalácia e osteodistrofia renal; e bisfosfonatos, glicocorticoides e inibidores da bomba de prótons.

O recente artigo de [Zheng, Tang e Qin \(2016\)](#) apresenta uma revisão acerca dos atuais desafios e tratamentos para as fraturas osteoporóticas e atípicas. Os autores também sugerem opções de protocolos de tratamento para melhorar a cicatrização.

MODELAMENTO DA DINÂMICA DAS POPULAÇÕES CELULARES ÓSSEAS

"Even if a scientific model, like a car, has only a few years to run before it is discarded, it serves its purpose for getting from one place to another."

David L. Wingate

Neste capítulo são apresentados alguns dos principais modelos para o remodelamento ósseo baseados na dinâmica de populações celulares encontrados na literatura. Conforme discutido no **Capítulo 2**, os osteócitos atuam como mecanotransdutores recebendo estímulos mecânicos e produzindo agentes sinalizadores bioquímicos que impulsionarão a ação de osteoblastos e osteoclastos (RIEGER, 2011; ROSS; MEHTA; CABAL, 2017; QIN; WANG, 2012). Os modelos para a mecanotransdução realizada pelos osteócitos são abordados na seção a seguir.

3.1 Mecanismos sensoriais dos osteócitos

A dinâmica de adaptação da arquitetura e da massa óssea envolve a participação das células ósseas desempenhando diferentes ações coordenadas. Atualmente, considerações teóricas e resultados experimentais têm reforçado a noção de que os osteócitos (Fig. 14) possuem um papel central na regulação biomecânica da massa e microarquitetura óssea, recebendo estímulos de carregamento (mecanosensação) e traduzindo-os em estímulos bioquímicos (mecanotransdução), tais como na produção de óxido nítrico (ON) e prostaglandina E_2 (PGE_2), que regulam a atuação de osteoclastos e osteoblastos (CHAMBERS *et al.*, 1999). Os mecanismos sensoriais que os osteócitos utilizam para receber os estímulos permanecem alvo de estudos e diferentes abordagens podem ser encontradas na literatura científica (RIEGER, 2011). Bonewald e Johnson (2008) destacam quatro abordagens para a mecanosensação dos osteócitos que será convertida em mecanotransdução

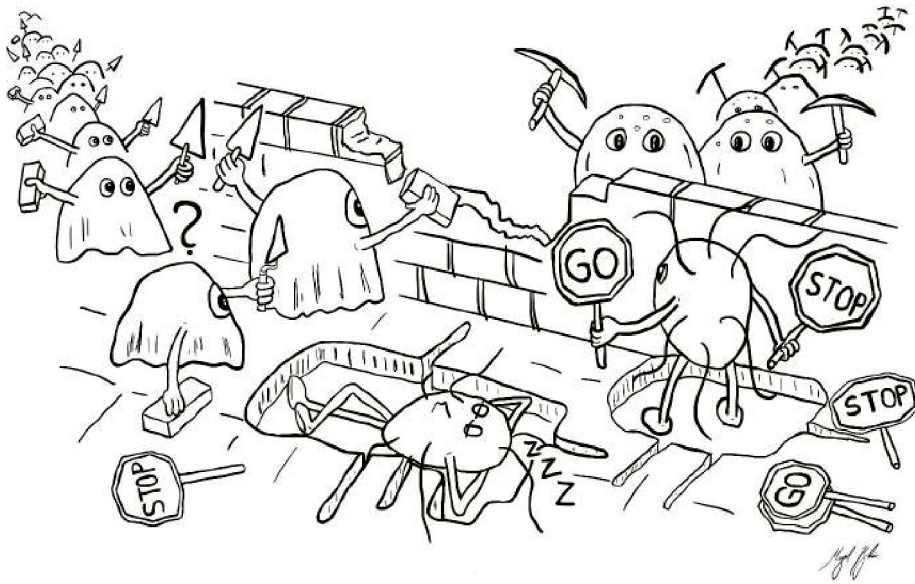


Figura 14 – Desenho representando o processo de remodelamento ósseo com a formação e reabsorção mediadas respectivamente, por osteoclastos e osteoblastos, e regidas pelos osteócitos. Estes atuam no remodelamento de forma semelhante a um mestre construtor ou um regente de orquestra, sinalizando para os osteoblastos e osteoclastos que reagem de acordo com os estímulos mecânicos/bioquímicos recebidos. Arte: Miguel T. Bahia.

1. **Deformação do tecido, do substrato e da célula** : A matriz óssea sofre deformação devido ao carregamento mecânico externo. No entanto, há controvérsias sobre como este sinal é transmitido no nível celular para a membrana da célula osteócito. A Fig. 15 ilustra os efeitos potenciais da deformação do tecido ósseo nos osteócitos. A não homogeneidade do osso torna difícil correlacionar a deformação do osso medida por extensômetros com a magnitude dos esforços de cisalhamento nas células ósseas em culturas. Estudos relatam que no nível dos osteócitos, a heterogeneidade da matriz óssea resulta em uma ampliação da deformação no tecido local;
2. **Tensão de cisalhamento do fluxo do fluido**: O surgimento de tensões de cisalhamento devido ao escoamento de fluido nas canalículas é bastante aceito em estudos recentes, conforme ilustra a Fig. 16. Este fluido é colocado em movimento por pressões extracelulares devido às deformações na matriz óssea induzidas pelas tensões mecânicas macroscópicas. O modelo geométrico teórico de [Weinbaum, Cowin e Zeng \(1994\)](#) caracteriza a pressão do fluido intersticial do osso e a tensão de cisalhamento resultante em função da variação de diferentes parâmetros geométricos. O estudo de [Cowin, Weinbaum e Zeng \(1995\)](#) dirige-se particularmente à velocidade de escoamento do fluido e sobre o potencial de deformação gerada. [Lemaire, Naïli e Rémond \(2006\)](#) propõem uma formulação considerando que o escoamento do fluido é governado por três efeitos acoplados: (i) um gradiente de pressão devido a esforços mecânicos; (ii) o efeito eletro osmótico devido à diferença de eletro-negatividade de íons no fluido;(iii) um efeito osmótico devido a uma variação espacial da

salinidade do fluido. Nesse estudo, demonstrou-se que os efeitos induzidos pelo gradiente de pressão impactam em cerca de 95% no escoamento do fluido.

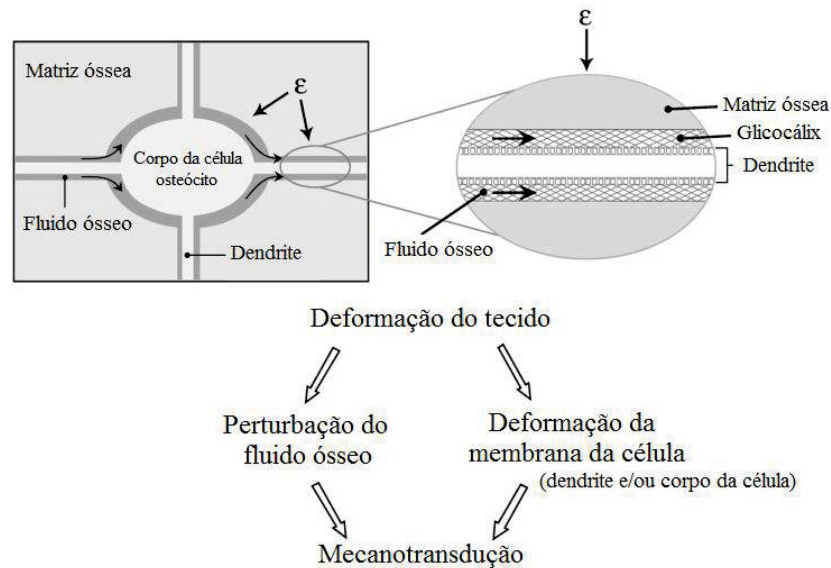


Figura 15 – Diagrama representando os possíveis efeitos da deformação do tecido nos osteócitos. A deformação na matriz óssea circundando os osteócitos poderia causar uma perturbação no fluido ósseo produzindo tensões de cisalhamento ou ainda uma perturbação na membrana da célula. Fonte: (BONEWALD; JOHNSON, 2008)

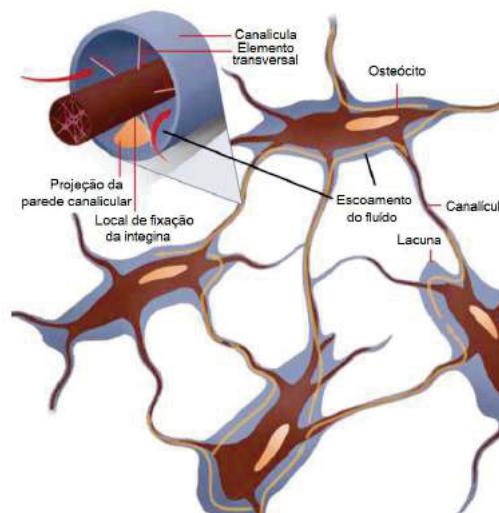


Figura 16 – Diagrama da rede de osteócitos mostrando o fluxo de fluido ao longo dos dendritos nas canalículas. A velocidade do fluido intersticial ósseo deforma os elementos transversais de ligação do dendrito para a parede canalicular. Fonte: (RIEGER, 2011)

3. **Movimento do corpo da célula e processos dendríticos:** A partir de experimentos com ratos tratados com uma proteína fluorescente verde direcionada aos osteócitos, *Veno et al.* (2006) observaram que o osso pode estender e retrair seus processos dendríticos e que o corpo da célula sofre deformação. Portanto, os osteócitos são altamente dinâmicos. As

dendrites¹ dos osteócitos, ao invés de serem conexões permanentes entre osteócitos e entre osteócitos e a superfície das células, podem ser capazes de redirecionar sinais entre células de modo similar a um quadro de distribuição elétrico. Modelos que envolvem a idéia de ancoragem da mecanossensação precisam ser revistos, visto que as “âncoras” devem ser transientes ou constantemente partidas e refeitas mediante processos ativos;

4. **Papel potencial do cílio na mecanotransdução:** Os cílios (Fig. 17) estão presentes tanto nos osteoblastos quanto nos osteócitos, e podem funcionar como captadores químicos e/ou mecânicos conforme o tipo de células em que estão presentes. Duas componentes dos cílios, as proteínas PKD1 e PKD2, são proteínas mecanosensoriais reconhecidas presentes no rim e podem funcionar de maneira similar no osso (XIAO *et al.*, 2006). Conforme aponta Rieger (2011), estudos preliminares como o de Malone *et al.* (2007) mostram que na proximidade do cílio nos osteócitos há uma diminuição da mecano-sensibilidade do fluido intersticial ósseo. Estudo de Jacobs *et al.* (1998) aponta que o mecanismo utilizado no cílio das células ósseas difere do das células do rim. Uma redução no número de cílios reduz a indução de PGE2 em osteoblastos e osteócitos e reduz o aumento da taxa OPG/RANKL em resposta a tensão de cisalhamento do fluxo do fluido. A regulação da taxa de OPG/RANKL seria um dos meios de manter um equilíbrio na formação e reabsorção óssea segundo Jacobs.

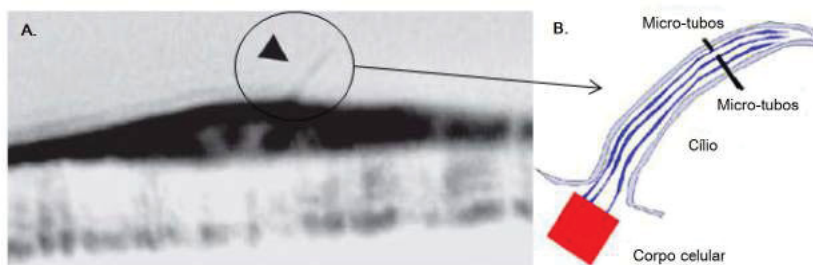


Figura 17 – Cílio. Imagem de microscópio eletrônico de um cílio na superfície de um osteoblastos (esquerda) e diagrama da composição de um cílio (direita). Observa-se a presença de microtúbulos dentro do cílio (MALONE *et al.*, 2007).

Rieger (2011) ressalta a importância das teorias sobre a amplificação do sinal mecânico da deformação, tendo em vista que a amplitude de deformação macroscópica devido à locomoção que é extremamente fraca para iniciar a transdução intracelular. Segundo trabalho de You *et al.* (2001), em situações que a deformação do osso deveria estar entre 0,04 a 0,3 %, esta raramente excede 0,1 %. Alguns estudos utilizam a deformação dos filamentos de actina contida na matriz pericelular da porosidade lacuna-canalícula como mecanismo de amplificação do sinal mecânico (YOU *et al.*, 2001), conforme ilustra a Fig. 18. Han *et al.* (2004) prever um escoamento de fluido

¹ Dendritos ou dendrites (do grego: déndron: 'árvore') são os numerosos prolongamentos dos neurônios que atuam na recepção de estímulos nervosos do ambiente ou de outros neurônios e na transmissão desses estímulos para o corpo da célula, também chamado de pericário. Fonte: Wikipédia (2017).

através do espaço das canalículas que deforma os elementos transversais glicocálix conectando o dendrito para a superfície canalicular. Esta força vai então impor uma deformação de filamento de actina contida na dendrita.

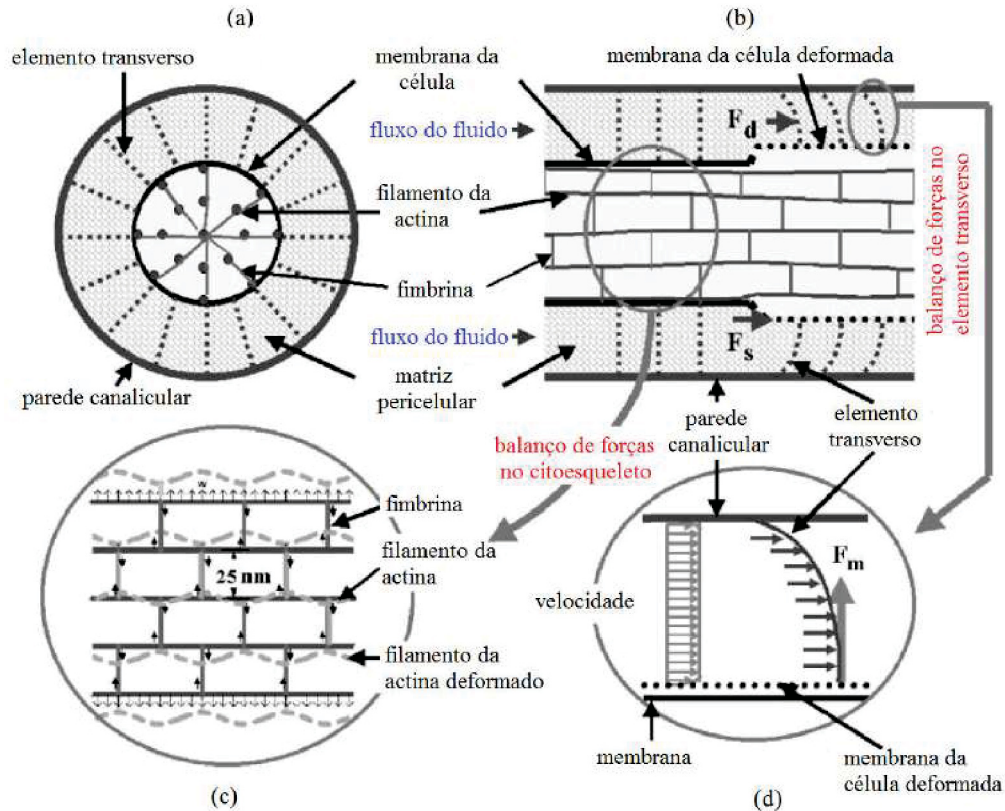


Figura 18 – Diagrama da estrutura da matriz pericelular do osteócito e o esqueleto de actina intracelular. (a) Corte transversal de uma canalícula. (b) Corte longitudinal de uma canalícula antes e após a deformação induzida pela velocidade do fluido intersticial ósseo. (c) Representação esquemática do citoesqueleto. (d) o equilíbrio de representação das forças aplicadas sobre os elementos transversais. Fonte: (YOU *et al.*, 2001).

Além destas abordagens, Wang *et al.* (2007) propuseram um modelo de amplificação da deformação do tecido ósseo devido às características da integrina², conforme ilustra a Fig. 19. A integrina regula os cátions através de semi-canais, permitindo a passagem de elementos bioquímicos como o PGE_2 , ao ser estimulada por forças de cisalhamento (RIEGER, 2011).

3.2 Modelização da recepção

A modelização da recepção de sinais por osteócitos tem sido realizada com abordagens bastante distintas. Muitos trabalhos admitem que osteócito responde à solicitação mecânica produzindo ON e o PGE_2 (CHAMBERS *et al.*, 1999). Maldonado *et al.* (2006), por exemplo,

² A integrina é uma proteína descoberta nos anos 90 tem a particularidade de interagir com a matriz extracelular de uma célula, sendo portanto um mecanorreceptor e mecano transdutor que conecta a matriz extracelular ao citoesqueleto e interage com as membranas plasmáticas de diferentes proteínas (RIEGER, 2011)

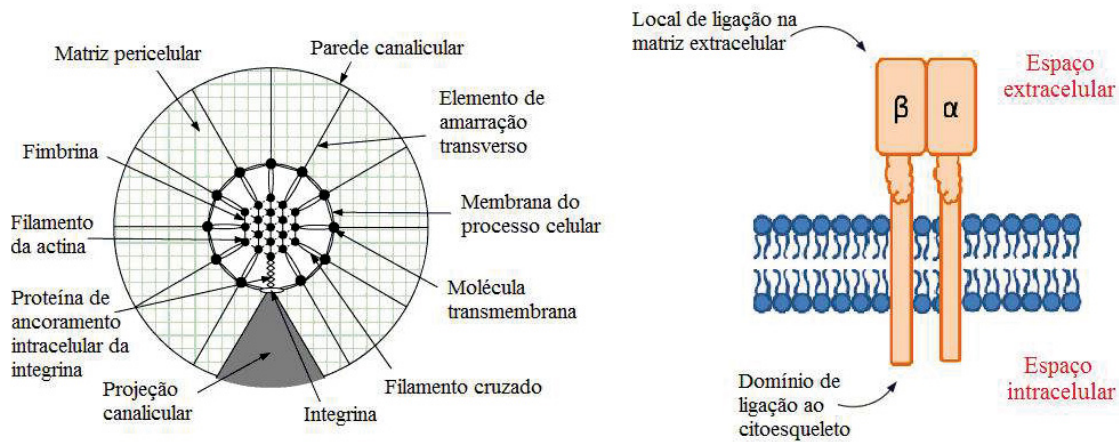


Figura 19 – Esquema do posicionamento e da forma da integrina na superfície dos osteócitos. Esquema de Wang *et al.* (2007), representando a seção transversal de uma canalícula para ilustrar a arquitetura do sistema de amplificação da deformação com a integrina (direita). Representação de uma integrina localizada na fronteira do espaço intracelular (esquerda). Fonte: Adaptado de Rieger (2011)

desenvolve um modelo no qual expressa a secreção de ON e do PGE_2 por osteócito em resposta a uma força mecânica. Rieger (2011) adapta o modelo de Maldonado *et al.* (2006) para responder a uma função $f v_p$ da velocidade de escoamento do fluido. A seguir serão descritos alguns dos modelos encontrados na literatura para a recepção de sinais pelos osteócitos.

3.2.1 Mullender e Huiskes (1995)

O trabalho de Mullender e Huiskes (1995) propõe um modelo matemático com a hipótese de que a densidade de energia de deformação serve como sinal mecânico para uma célula sensora definida. Conforme a diferença entre o sinal atual e um sinal de referência, o sensor produz um estímulo. A quantidade de estímulo recebido depende da distância entre a célula sensora i e o local x das células atoras no processo. O sinal de referência adotado é a densidade de energia de deformação $S_i(t)$ medida pela célula i considerando um sinal de referência k . Em termos matemáticos o valor de estímulo local $F(x,t)$ no local x no tempo t é a soma dos estímulos recebidos por todos os sensores, ou seja:

$$F(x,t) = \sum_{i=1}^N f_i(x)[S_i(t) - k] \quad (3.1)$$

onde N é o número de sensores e $f_i(x)$ uma função de influência espacial, ou seja,

$$f_i(x) = e^{-D/d_i(x)} \quad (3.2)$$

que descreve o decréscimo do estímulo com o aumento da distância $d_i(x)$ entre a localização x e o sensor i . O parâmetro D define o decaimento da função de influência.

A mudança na densidade relativa $m(x,t)$ no local x é governada pelo valor do estímulo local. Mullender e Huiskes (1997) avalia duas hipóteses variando a localização dos sensores: um modelo osteócito no qual os sensores são uniformemente distribuídos sobre a matriz óssea mineralizada, e um modelo de superfície celular, no qual os sensores são localizados no centros dos elementos representando a superfície óssea.

3.2.2 Maldonado(2006)

No trabalho de Maldonado *et al.* (2006), os osteócitos sentem a tensão devido a um estímulo de força e respondem liberando a produção de óxido nítrico (ON) e prostaglandina (PGE_2). O estímulo de força F_{sti} depende da população de osteócitos localizada na área do osso.

$$F_{sti} = \frac{F_s x_y}{(1 + \exp^{-(k_{Fs} F_s + k_y x_y)})} \quad (3.3)$$

onde F_s é uma tensão devida a uma carga axial aplicada na área do osso. A evolução temporal dos fatores ON e PGE_2 (x_{no} e x_{pge} , respectivamente), depende do estímulo de força F_{sti} .

$$\frac{dx_{no}}{dt} = k_{yno} F_{sti} - k_{nod} x_{no} + X_{noe} \quad (3.4)$$

$$\frac{dx_{pge}}{dt} = k_{yno} F_{sti} - k_{nod} x_{no} + X_{pge} \quad (3.5)$$

Conforme mostram as Eqs. 3.4 e 3.5, a dinâmica do óxido nítrico x_{no} depende do estímulo da força, com uma taxa constante de liberação k_{yno} , um termo de degradação com taxa constante k_{nod} e uma entrada externa X_{noe} . No caso da dinâmica da prostaglandina, esta depende do estímulo da força pelo osteócito com taxa constante k_{ypge} , um termo de degradação com taxa constante k_{pged} , entrada externa X_{pge} , e adicionalmente, um termo de acréscimo de PGE_2 devido ao ON com taxa constante k_{nopge} .

A população de osteócitos depende da diferenciação da população de osteoblastos, ou seja:

$$\frac{dx_y}{dt} = k_{byp}(x_b - X_{bss}) - k_{yd}(x_y - X_{yss}) \quad (3.6)$$

onde k_{byp} e k_{yd} são as taxas constantes de diferenciação de osteoblastos e de apoptose de osteócitos, respectivamente.

3.2.3 Rieger(2011)

Baseado no trabalho de Maldonado, Rieger (2011) propõe algumas adaptações. Na parte de recepção do sinal, ao invés de um estímulo de força que é respondido com a secreção de ON

e PGE_2 pelo osteócitos, utiliza-se uma função da velocidade de escoamento do fluido intersticial nas canalículas f_{V_P} .

$$f_{V_P} = \frac{K_6 V_P Ocy}{1 + \exp^{-(K_6 V_P + K_7 Ocy)}} \quad (3.7)$$

onde K_6 [$s.m^{-1}$] é uma constante que traduz a sensibilidade do osteócito ao escoamento, K_7 [pM^{-1}] a taxa de influência dos osteócitos e Ocy [pM] o número de osteócitos contido no volume elementar de cálculo. Assim, a variação da produção de ON e PGE_2 passa a ser expressa por:

$$\frac{dON}{dt} = K_1 f_{V_P} - K_2 ON \quad (3.8)$$

$$\frac{dPGE_2}{dt} = K_3 f_{V_P} - K_4 ON - K_5 PGE_2 \quad (3.9)$$

onde ON e PGE_2 representam as quantidades de ON e PGE_2 em [pM], K_1 , K_3 os coeficientes de produção e K_2 , K_4 os coeficientes de eliminação. A expressão para a variação da população de osteócitos também é modificada em relação a proposta de Maldonado. Considerando que o PTH desempenha uma papel importante na regulação dos osteócitos e que o aumento do dano em canalículas tende a favorecer a produção de osteócitos de modo a restabelecer uma boa comunicação celular, [Rieger \(2011\)](#) propõe a seguinte expressão para a dinâmica dos osteócitos:

$$\frac{dOcy}{dt} = K_8 f_{PTH} (OB_a - OB_a^0) - K_9 (1 - D)^\gamma (Ocy - Ocy_0) \quad (3.10)$$

onde f_{PTH} o estímulo o osteócito pelo PTH e D uma variável de dano por fadiga. O número de osteócitos depende igualmente da diferença entre o número atual e original de osteoblastos (OB_a) e osteócitos (Ocy).

3.2.4 Qin e Wang (2012)

O trabalho de [Qin e Wang \(2012\)](#) apresenta uma função de mecanosensibilidade dos osteócitos MS_{OST} dependendo da frequência f , número de cargas por dia N , período de carregamento t e período de descanso entre as solicitações T_{rest} . Em termos matemáticos, os autores definem:

$$MS_{OST} = K_{MS} \frac{\ln(f + 0.5)}{N + 1} [2 - \exp(-T_{rest}/\tau)] \exp(-t/T_{acc}) \quad (3.11)$$

A função de mecanosensibilidade MS_{OST} é incorporada nas equações diferenciais descrevendo as variações de ON e PGE_2 , ou seja:

$$\frac{dON}{dt} = K_{ON} R_{IFSS} N_{OST} n \int_0^N MS_{OST} dN - \hat{D}_{ON} N_{ON} \quad (3.12)$$

$$\frac{dPGE_2}{dt} = K_{PGE_2} R_{IFSS} N_{OST} n \int_0^N MS_{OST} dN - \hat{D}_{PGE_2} N_{PGE_2} \quad (3.13)$$

onde K_{ON} e K_{PGE_2} são as taxa de secreção de ON e PGE_2 , respectivamente, pelos osteócitos, n é o número de carregamentos por dia, e \hat{D}_{ON} e \hat{D}_{PGE_2} são as taxas de degradação de ON e PGE_2 , respectivamente. Os autores definem R_{IFSS} [$Pa.Hz$] como sendo uma taxa de tensão de cisalhamento do fluido intersticial, ou seja:

$$R_{IFSS} = 2\pi A f \quad (3.14)$$

onde A é a amplitude e f a frequência do fluido intersticial, medidos de acordo com a Ref. (QIN; WANG, 2012).

3.2.5 Poromicromecânica

No recente artigo de Scheiner, Pivonka e Hellmich (2016), baseando-se na teoria de poroelasticidade clássica, os autores utilizam um modelo poromicromecânico validado para prever as pressões nos poros lacunares não drenados. Os autores sugerem que a mecanosensibilidade dos osteócitos ocorre nos poros lacunares durante ciclos de carregamentos fisiológicos típicos, tanto pelo transporte de fluido quando em condições de poros não drenados (fluxo de fluido e pressão hidrostática).

3.2.6 Modelização da integração e da amplificação

De modo a obter-se um sinal adimensional entre 0 e 1 e tratar de forma similar as informações de origem mecânica e bioquímica, alguns trabalhos costumam normalizar os sinais de entrada com base nos sinais mais altos. Rieger (2011), por exemplo, normaliza os valores de ON , PGE_2 e de $PTHV_p$ pelos seus valores mais altos de concentração ON_{\max} , $PGE_{2\max}$ e PTH_{\max} respectivamente. Portanto, obtem-se:

$$f_{ON} = \frac{ON}{ON_{\max}} \quad (3.15)$$

$$f_{PGE_2} = \frac{PGE_2}{PGE_{2\max}} \quad (3.16)$$

$$f_{PTH} = \frac{PTH}{PTH_{\max}} \quad (3.17)$$

onde ON_{\max} , $PGE_{2\max}$ e PTH_{\max} são as concentrações máximas de ON , PGE_2 e de PTH , respectivamente.

Os sinais de saída bio-químicos (f_{mec} , f_{ON} , f_{PGE_2} , f_{PTH}), são posteriormente utilizados nas equações diferenciais que regem a evolução temporal das populações de células ósseas conforme o modelo adotado. A seção seguinte aborda os principais modelos regendo a dinâmica populacional de células ósseas.

3.3 Principais modelos populacionais

O trabalho de Komarova *et al.* (2003) apresenta a primeira modelização matemática das BMUs considerando no modelo a dinâmica de populações celulares ósseas, conforme ilustra a Fig. 20. Um sistema de equações diferenciais estabelece a descrição da dinâmica de populações celulares ósseas de maneira local. O modelo integra um acoplamento entre osteoblastos e osteoclastos representando a regulação elementar autócrina (comunicações intra-celulares) e parácrina (comunicações intercelulares). Um inconveniente deste modelo reside principalmente na característica constante dessas regulações autócrina e parácrina. A avaliação de agentes bioquímicos de regulação não é representada o que reduz o campo de aplicação do modelo.

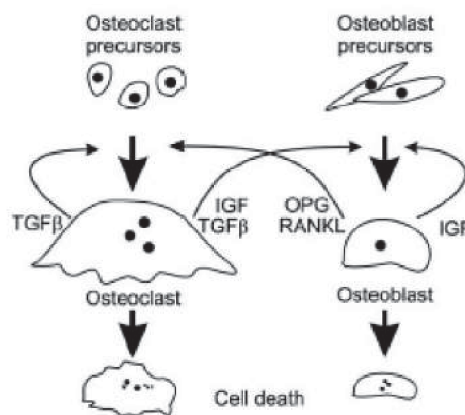


Figura 20 – Modelo de Komarova(2003) representando as regulações autócrinas e parácrinas entre osteoblastos e osteoclastos (KOMAROVA *et al.*, 2003).

Martin e Buckland-Wright (2004) desenvolvem um modelo mais descritivo direcionado para a atividade de osteoclastos para avaliar os fatores determinantes nas taxas de reabsorção óssea, conforme ilustra a Fig. 21. Esse modelo integra numerosos agentes bioquímicos como o TGF- β ("Transforming Growth Factor) extraído a partir da degradação da matriz óssea, o ligante RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligant) que estimula a diferenciação de osteoclastos ou ainda o OPG (Osteoprotegerina) que vem se fixar no RANKL a fim de inibir sua ação. O modelo leva igualmente em conta a ação espacial de osteoclastos ou seja a sua velocidade de reabsorção e de progressão na superfície do osso. Todavia o modelo é incompleto pois omite os osteoblastos e consequentemente, desconsidera a importante acoplagem entre as atividades de osteoclastos e osteoblastos. No modelo, a consideração de agentes bioquímicos é bastante restrita pois aborda somente uma ação direta sobre as células e não sua regulação propriamente dita. Sabe-se que tanto o RANKL quanto o OPG são secretados por osteoblastos, portanto, os termos das reservas de RANKL e OPG variam unicamente pelo retorno de informação no modelo.

Em seguida, Lemaire *et al.* (2004) estabelecem um modelo mais completo compreendendo os mesmos agentes bioquímicos que Martin e Buckland-Wright (2004) incluindo ação do PTH (Fig. 22). O PTH é conhecido por ter um efeito sobre a produção de RANKL através dos osteoblastos. Outra particularidade do modelo refere-se a uma integração real da comunicação

coeficiente de regulação parácrina correspondente à razão RANKL/OPG permitindo modificar a dinâmica celular e agir sobre a formação óssea. A base do modelo permaneceu inalterada, como pode ser observado nas Figs. 20 e 23. No entanto, o modelo permite prever uma ação anabólica sobre a formação óssea durante pequenas administração intermitentes de acordo com as tendências observadas na literatura.

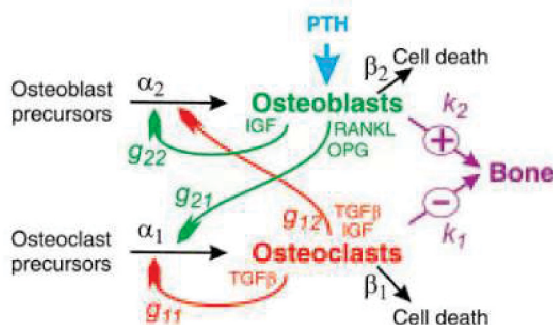


Figura 23 – Modelo de Komarova (2005) incorporando o efeito do hormônio da paratireóide (PTH) (KOMAROVA, 2005).

Os osteócitos desempenham um papel de condutores das regulações de atividades das BMUs, no entanto, esta característica não foi incluída nos modelos precedentes. Moroz *et al.* (2006) foram os primeiros a incluir os osteócitos em um modelo local de remodelamento ósseo (24) baseado na dinâmica de populações celulares. Os autores realizaram um estudo dinâmico do sistema, fornecendo um sentido físico ao modelo, devido à conservação de energia. No entanto, os coeficientes do modelo não incorporam a ação de agentes bioquímico.

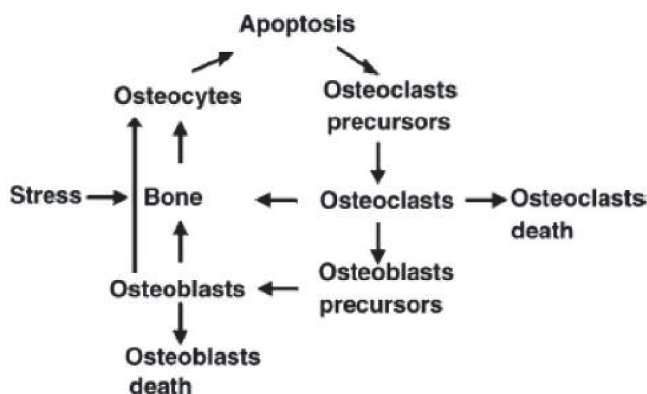


Figura 24 – Modelo de Moroz, Crane et al. (2006) para o remodelamento ósseo (MOROZ *et al.*, 2006).

O modelo proposto por Maldonado *et al.* (2006), fortemente inspirado nos trabalhos de Lemaire *et al.* (2004), completa os trabalhos precedentes, conforme ilustra a Fig. 25. O modelo descreve a produção de RANKL e OPG e integra a atividade dos osteócitos nas BMUs. Os autores não consideram no modelo a TGF- β extraída da matriz óssea durante a reabsorção. Por outro lado, o modelo incorpora a produção de ON e PGE₂ pelos osteócitos em função da tensão aplicada no osso, o que irá regular a atividade de osteoblástica e osteoclástica de remodelamento.

O trabalho é um dos pioneiros a modelizar a produção de agentes bioquímicos devido ao estímulo mecânico, o que denomina-se de mecano-transdução.

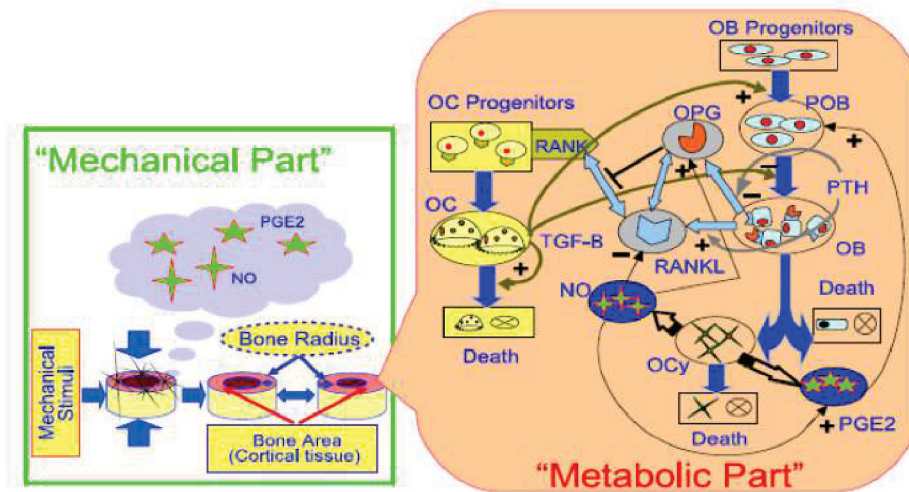


Figura 25 – Modelo de Maldonado (2006) que inclui a produção de *ON* e *PGE₂* (MALDONADO *et al.*, 2006)

Wimpenny e Moroz (2007) utilizam um princípio de regulação alostérica³ permitindo exprimir a regulação de um elemento bioquímico graças ao contato entre um ligante e seu receptor (Fig. 26). O grau de cooperatividade da fixação de um ligante sobre seu receptor é descrito adaptando-se uma formulação de regulação diferente da formulação de Hill, ver Wimpenny e Moroz (2007). O modelo não integra agentes bioquímicos importantes (RANKL, OPG, TFG- β , PTH) mas inclui um estudo de estabilidade do sistema de modo a estimar o valor dos parâmetros autócrinos e parácrinos respeitando a estabilidade global.

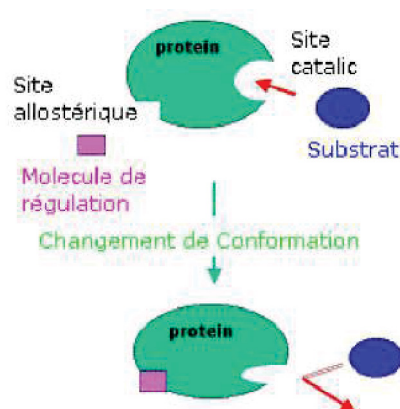


Figura 26 – Modelo de Wimpenny e Moroz (2007) para o princípio de regulação alostérica de uma proteína. A molécula reguladora (ligante) se fixa na proteína do receptor para evitar que o substrato se conecte (WIMPENNY; MOROZ, 2007).

³ Na bioquímica, a regulação alostérica (ou controle alostérico) é a regulação de uma enzima pela ligação de uma molécula efetora em um local diferente do sítio ativo da enzima. Uma molécula efetora é uma molécula pequena que se liga seletivamente a uma proteína e regula sua atividade biológica (SRINIVASAN *et al.*, 2014).

O trabalho de Pivonka *et al.* (2008), seguindo as idéias do trabalho de Lemaire *et al.* (2004), incorpora uma formulação da regulação de agentes bioquímicos (RANKL, OPG, TGF- β , PTH). Além disto, inspirado na formulação de Hill, o modelo permite descrever igualmente ativação ou a repressão de uma molécula devido a um contato ligante-receptor, como mostra a Fig. 27. O modelo é particularmente adaptado para descrever os processos de diferenciação e apoptose das células. Os autores consideram uma quantidade de PTH constante limitando de certo modo seu campo de ação. O modelo é o mais completo em relação a descrição da dinâmica de populações celulares das BMUs em relação aos trabalhos precedentes.

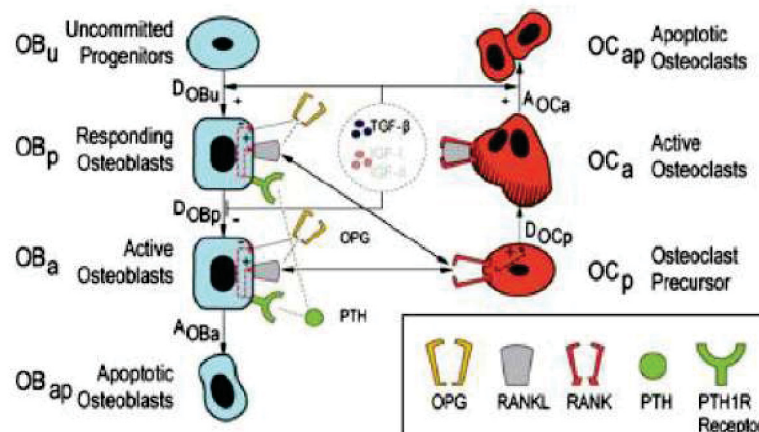


Figura 27 – Modelo de Pivonka et al. (2008) para a dinâmica de populações celulares ósseas (PIVONKA *et al.*, 2008)

O trabalho de Ryser, Nigam e Komarova (2009) incorpora o aspecto espaço-temporal das equações, tal como ocorre na proposta de Martin e Buckland-Wright (2004). Os modelos anteriormente citados, descrevem uma evolução temporal das células ósseas. Por outro lado, neste modelo é incluída a noção de migração espacial de células e regulação de agentes bioquímicos. A formulação inclui a evolução de RANKL e OPG, mas PTH e TGF- β estão ausentes no modelo, o que torna este menos consistente em relação ao aspecto bioquímico.

3.4 O modelo de Lemaire (2004)

O modelo de Lemaire considera quatro etapas no desenvolvimento dos osteoblastos: os precursores, os responsivos, ativos e um quarto grupo que agrega células apoptóticas e osteócitos. No caso dos precursores não comprometidos, estes formam um reservatório com uma quantidade constante de células que pode ser diferenciada em osteoblastos responsivos pela influência de uma fator de estímulo ao processo de diferenciação como a proteína TGF- β . Esta proteína também age nos osteoblastos responsivos impedindo a diferenciação destes para a etapa seguinte. Os osteoblastos ativos são influenciados pelo PTH no controle da produção de OPG e RANKL (DANIEL, 2013).

O RANKL induz a diferenciação dos osteoclastos ativos que ao liberarem a TGF- β causam a apoptose osteoclástica e o controle da diferenciação dos osteoblastos. Um esquema gráfico do modelo é apresentado na Fig.28

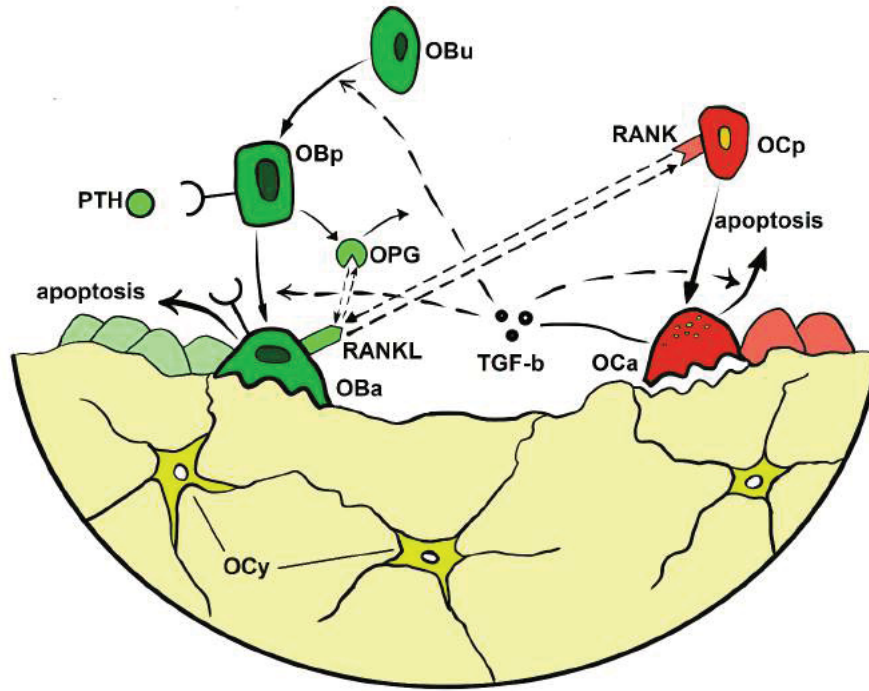
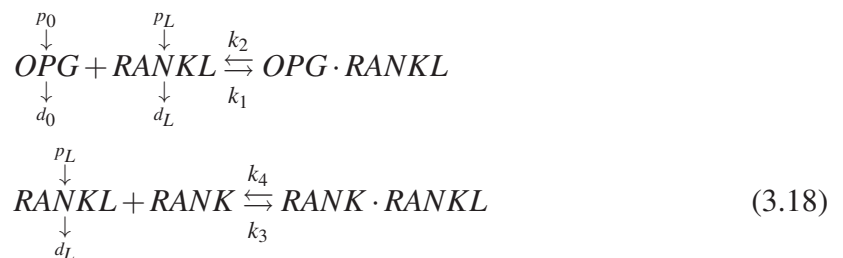


Figura 28 – Desenho esquemático atualizado representando o modelo de Lemaire (LEMAIRE *et al.*, 2004). A linhagem osteoblástica inclui os não-comprometidos (OB_u), precursores (OB_p), ativos (OB_a) e ainda células apoptóticas e osteócitos (OC_y). A linhagem osteoclástica inclui os osteoclastos precursores (OC_p), ativos (OC_a) e células apoptóticas. O modelo também incorpora o trinômio RANK-RANKL-OPG e a proteína sinalizadora TGF- β e o hormônio PTH. Arte: Miguel T. Bahia

O comportamento das células é regulado quando os receptores localizados na superfície das células são ativados por citocinas, produzidas por outras células ou por si mesmo. A cinética química das reações pode ser representada pela lei da ação das massas. Neste sentido, a interação RANK-RANKL-OPG pode ser representada por:



onde OPG, RANKL e RANK representam as concentrações em picomols [pM] de OPG, RANKL e RANK, respectivamente. $O \cdot L$ and $K \cdot L$ indicam as concentrações dos complexos $OPG -$

$RANKL$ e $RANK - RANKL$. A evolução temporal das células do modelo pode ser expressa pelo sistema de equações diferenciais seguinte:

$$\begin{aligned}\frac{dOPG}{dt} &= p_O - k_1 \cdot OPG \cdot RANKL + k_2 \cdot OPG \cdot RANKL - d_O \\ \frac{dOPG \cdot RANKL}{dt} &= k_1 \cdot OPG \cdot RANKL - k_2 \cdot OPG \cdot RANKL - d_O \\ \frac{dRANKL}{dt} &= p_L - k_1 \cdot OPG \cdot RANKL + k_2 \cdot OPG \cdot RANKL - d_L \\ &\quad - k_3 \cdot RANK \cdot RANKL + k_4 \cdot RANK \cdot RANKL - d_L \\ \frac{dRANK \cdot RANKL}{dt} &= k_3 \cdot RANK \cdot RANKL - k_4 \cdot RANK \cdot RANKL\end{aligned}$$

onde k_i ($i = 1, \dots, 4$) são os coeficientes das reações, p e d são as taxas constantes de produção e degradação, respectivamente. A taxa de degradação d_O é dada por $d_O = k_0 \cdot O$.

A sinalização do PTH inibe a produção de OPG, cujo efeito pode ser representado pela equação seguinte:

$$p_O = \frac{K_O^P}{\pi_P} R + I_O \quad (3.19)$$

e K_O^P é a taxa de produção mínima de OPG para cada célula, π_P é a fração de receptores de PTH ocupados, e I_O é a taxa de administração externa de OPG.

O $RANKL$ pode ser sintetizado de modo a permanecer na superfície do osteoblasto ou em uma forma solúvel, não ligada a célula produtora. No primeiro caso, como apenas um número limitado de $RANKL$ pode ser produzido e logo, a taxa de p_L pode ser controlada para não exceder a capacidade de carregamento na membrana plasmática (DANIEL, 2013). Por outro lado, a quantidade de $RANKL$ que cada célula pode suportar na superfície é definida pelo PTH. Esta relação pode ser expressa por:

$$p_L - d_L = r_L \left(1 - \frac{RANKL + OPG \cdot RANKL + RANK \cdot RANKL}{K_O^P \cdot \pi_P \cdot B} \right) + I_L \quad (3.20)$$

onde r_L é a taxa de produção subtraída da degradação de $RANKL$. I_L indica a administração externa da proteína. O termo $RANKL + OPG \cdot RANKL + RANK \cdot RANKL$ é a quantidade total de $RANKL$, tanto livre quanto conectado ao OPG ou ao receptor $RANK$. A constante K_O^P é a quantidade máxima de $RANKL$ que pode se produzida, e é regulada pela fração da totalidade de receptores de PTH ocupados (π_P) nos osteoblastos ativos (R).

O modelo admite que a produção e degradação de $RANKL$, PTH, $RANK$, ou outra proteína e receptor acontece muito mais rapidamente do que a proliferação e apoptose celular. Isto significa que o sistema de equações diferenciais que governa a concentração das moléculas atinge o equilíbrio quase instantaneamente em comparação com as células. Deste modo, apenas

o estado de equilíbrio das equações relacionadas a proteínas e moléculas sinalizadoras são importantes para a dinâmica celular.

A dinâmica das populações de células ósseas do modelo de Lemaire são sumarizadas na Eq. 3.21.

$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= D_R \cdot \pi_C - \frac{D_R}{\pi_C} \cdot R \\ \frac{dB}{dt} &= \frac{D_B}{\pi_C} \cdot R - k_B \cdot OB \\ \frac{dC}{dt} &= D_C \cdot \pi_L - D_A \cdot \pi_C \cdot C\end{aligned}\quad (3.21)$$

onde:

$$D_B = f_0 d_B, \quad \pi_C = \frac{C + f_0 C^S}{C + C^S} \quad \text{and} \quad \pi_L = \frac{K.L}{K} \quad (3.22)$$

A função $K.L$ é avaliada no equilíbrio, pois as reações de conexão são muito mais rápidas do que outras interações do modelo. Em termos matemáticos, obtém-se:

$$\frac{K.L}{K} = \frac{k_3}{k_4} \frac{K_L^P \cdot \pi_P \cdot B}{1 + \frac{k_3 K}{k_4} + \frac{k_1}{k_2 k_0} \left(\frac{K_O^P R}{\pi_P} + I_0 \right)} \left(1 + \frac{I_L}{r_L} \right) \quad (3.23)$$

onde I_L e I_0 correspondem a administrações externas de RANKL e OPG. A fração de receptores de PTH ocupados é expressa por:

$$\pi_P = \frac{\bar{P} + P^0}{\bar{P} + P^S} \quad (3.24)$$

onde $\bar{P} = \frac{I_p}{k_p}$, $P^0 = \frac{S_p}{k_p}$ e $P^S = \frac{k_6}{k_5}$. A soma $S_p + I_p$ corresponde a produção total de PTH e k_p é a taxa de degradação de primeira ordem de PTH. Maiores detalhes a respeito da formulação podem ser encontrados em (LEMAIRE *et al.*, 2004). Os parâmetros do modelo são sumarizados na Tabela 5

Tabela 5 – Valores e descrição dos parâmetros utilizados na simulação do modelo de remodelamento ósseo. Valores extraídos do trabalho de [Lemaire et al. \(2004\)](#)

Símbolo	Valor	Descrição
$C^s[pM]$	5×10^{-3}	Valor de C para atingir o fluxo de diferenciação média
$D_A[dia^{-1}]$	0.7	Taxa de apoptose de osteoclastos pelo $TGF - \beta$
$d_B[dia^{-1}]$	0.7	Taxa de diferenciação de osteoblastos responsivos
$D_C[pM.dia^{-1}]$	$2.1 \times 10^{-3}[pM.dia^{-1}]$	Taxa de diferenciação de osteoclastos precursores
$D_R[pM.dia^{-1}]$	7×10^{-4}	Taxa de diferenciação de osteoblastos progenitores
f_0	0.05	Taxa constante
$I_L[pM.dia^{-1}]$	$0 - 10^6$	Taxa de administração de RANKL
$I_O[pM.dia^{-1}]$	$0 - 10^6$	Taxa de administração de OPG
$I_P[pM.dia^{-1}]$	$0 - 10^6$	Taxa de administração de PTH
$K[pM]$	10	Concentração constante de RANK
$k_1[pM^{-1}.dia^{-1}]$	10^{-2}	Taxa de administração de OPG-RANKL
$k_2[dia^{-1}]$	10	Taxa de dissociação de OPG-RANKL
$k_3[pM^{-1}.dia^{-1}]$	5.8×10^{-4}	Taxa de associação de RANK-RANKL
$k_4[pM.dia^{-1}]$	1.7×10^{-2}	Taxa de dissociação de RANK-RANKL
$k_5[pM^{-1}.dia^{-1}]$	0.02	Taxa de ligação de PTH
$k_6[dia^{-1}]$	3	Taxa de dissociação de PTH
$k_B[dia^{-1}]$	0.189	Taxa de reabsorção de osteoblastos ativos
$K_L^P[pmol / pmol]$	3×10^6	RANKL maximo na superfície de cada célula
$k_O[dia^{-1}]$	0.35	Taxa de reabsorção de OPG
$K_O^P[pmol.dia^{-1} / pmol]$	2×10^5	Taxa de formação mínima de OPG por célula
$k_P[dia^{-1}]$	86	Taxa de reabsorção de PTH
$r_L[pM.dia^{-1}]$	10^3	Taxa de produção e reabsorção de RANKL
$S_P[pM.dia^{-1}]$	250	Taxa de síntese de PTH sistêmico

[Daniel \(2013\)](#) implementa o modelo de populações celulares incorporando um algoritmo de análise estrutural por elementos finitos para o caso bidimensional. Assim, a cada interação da análise estrutural calcula-se a energia de deformação em cada elemento da malha discretizada, que alimenta o sistema de equações diferenciais que rege a evolução temporal das populações de células ósseas. Uma nova população celular é calculada em cada nó e a massa óssea é atualizada em cada interação. O módulo de elasticidade é modificado utilizando-se a relação entre densidade e modulo elástico proposta por [Carter e Hayes \(1977\)](#):

$$E(\rho) = 3790\rho^3 \quad [MPa] \quad (3.25)$$

A Fig. 29 ilustra os resultados obtidos na implementação em Matlab do modelo de [Lemaire](#). Na simulação é testada a ação catabólica do PTH no modelo. A partir do 20 o dia o hormônio é administrado a uma taxa constante de 1000 pM/dia, o que induz uma elevação na concentração de osteoblastos precursores (OB_p), osteoblastos ativos (OB_a) e osteoclastos ativos (OC_a). A infusão constante de PTH produz um forte efeito catabólico na massa óssea ([DEMPSTER et al., 1993](#)).

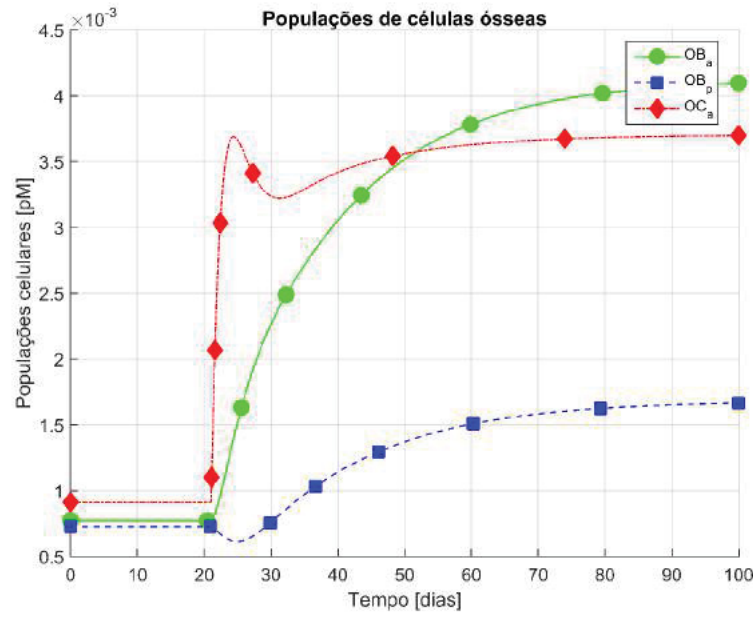


Figura 29 – Simulação do modelo de Lemaire para a evolução temporal das populações ósseas de osteoblastos precursores (OB_p), osteoblastos ativos (OB_a) e osteoclastos ativos (OC_a). O hormônio PTH é administrado a uma taxa constante de 1000 pM/dia a partir do 20º dia, induzindo a um aumento da concentração de OB_p , OB_a e OC_a . Fonte: Elaborada pelo autor baseado no trabalho de Lemaire *et al.* (2004)

3.4.1 Modelo de Pivonka(2008)

O trabalho Pivonka *et al.* (2008) fundamentando-se no modelo de Lemaire (LEMAIRE *et al.*, 2004) propõe algumas contribuições. Primeiramente, acrescenta na formulação original uma equação diferencial regendo a evolução temporal do volume ósseo em função da diferença entre as taxas de formação de osteoblastos e a taxa de degradação de osteoclastos. Em termos matemáticos:

$$\frac{dBV}{dt} = k_{form}(OB_a(t) - OB_a(t_0)) - k_{res}(OC_a(t) - OC_a(t_0)) \quad (3.26)$$

onde BV é o volume ósseo em porcentagem, k_{form} e k_{res} são taxas constantes de formação e de reabsorção, respectivamente, e $OB_a(t_0)$ e $OC_a(t_0)$ são as populações de osteoblastos e osteoclastos no equilíbrio.

Outra contribuição do modelo é a incorporação de agentes bioquímicos (RANKL, OPG, $TGF - \beta$) na formulação. A equação referente ao $TGF - \beta$ é função do volume ósseo reabsorvido. A produção das proteínas RANKL e OPG é modificada de modo a considerar a participação dos osteoblastos responsivos ou ativos.

Além disto, o modelo de Pivonka *et al.* (2008) utiliza funções de ativação e repressão oriundas da cinética enzimática, conhecidas como funções de Hill. A formulação de Hill é utilizada para descrever a fração da molécula saturada por um ligante como uma função da concentração deste ligante, o que possibilita determinar o grau de cooperatividade do ligante

conectado a enzima ou receptor. Originalmente, a equação foi formulada em 1910 para descrever a curva de conexão do O_2 sigmoidal da hemoglobina (HILL, 1910), ou seja:

$$\theta = \frac{L^n}{K_d + L^n} = \frac{L^n}{K_A^n + L^n} \quad (3.27)$$

onde θ é a fração do ligante conectando locais preenchidos, L é a concentração do ligante, K_d é a constante de dissociação aparente derivada da lei de ação das massas, K_A é a concentração do ligante que resulta em meia ocupação e n é o coeficiente de Hill.

Na biologia celular, as respostas das células tais como diferenciação, proliferação e apoptose são todas relacionadas a várias reações ligante-receptor as quais podem ser de estímulo ou inibição (PIVONKA *et al.*, 2008). No modelamento das respostas celulares, a equação de Hill é geralmente utilizada para descrever a função de entrada molecular. Neste sentido, as formas de ativação e repressão da equação de Hill para a taxa de produção de uma nova célula ou molécula é:

$$f(x^*) = \begin{cases} \beta \Pi_{act} = \frac{\beta x^*}{K_1 + x^*} \\ \beta \Pi_{rep} = \frac{\beta}{1 + x^* K_2^{-1}} \end{cases} \quad (3.28)$$

onde x^* é a forma ativa da concentração x o qual é um ligante que governa a produção de uma célula ou molécula z através da conexão com o seu receptor na célula, β é a taxa de produção máxima de z , e K_1 e K_2 são os coeficientes de ativação e repressão.

A dinâmica das populações de células ósseas do modelo de Pivonka são sumarizadas na Eq. 3.29. Em relação ao sistema de equações diferenciais proposto por Lemaire *et al.* (2004) descrito anteriormente, foram adicionadas uma equação descrevendo a evolução temporal do volume ósseo e funções traduzindo a influência da energia de deformação.

$$\begin{aligned} \frac{dPOB}{dt} &= D_R \pi_C - \frac{D_R}{\pi_C} \cdot R \\ \frac{dOB}{dt} &= \frac{D_B}{\pi_C} R - k_B OB \\ \frac{dOC}{dt} &= D_C \pi_L - D_A \pi_C OC \\ \frac{dBV}{dt} &= k_{form} OB - k_{res} OC \end{aligned} \quad (3.29)$$

onde:

$$D_B = f_0 d_B, \quad \pi_C = \frac{C + f_0 C^S}{C + C^S} \quad \text{and} \quad \pi_L = \frac{K \cdot L}{K}$$

P_R é a constante que indica a proliferação de osteoblastos conforme a variação da energia de deformação Π_ε , calculada com:

$$\Pi_\varepsilon = \Pi_{\varepsilon_{st}} \left(1 + \lambda \left(\frac{w_{\varepsilon_{bm}}}{w_{\varepsilon_{bm_{st}}}} - 1 \right) \right) \quad (3.30)$$

onde $\Pi_{\varepsilon_{st}}$ é o valor de equilíbrio de Π_ε , $w_{\varepsilon_{bm}}$ é o valor da deformação e $w_{\varepsilon_{bm_{st}}}$ o seu valor no equilíbrio. O parâmetro λ é uma constante de ajuste cujo valor é zero para $w_{\varepsilon_{bm}} \leq w_{\varepsilon_{bm_{st}}}$.

A variação de RANKL relacionada a mudanças na deformação é obtida por:

$$P_{RANKL_{\varepsilon_{bm}}} = \kappa \left(1 - \frac{\varepsilon_{bm}}{\varepsilon_{bm_{st}}} \right) \quad (3.31)$$

onde κ é uma constante de ajuste cujo valor se anula para $w_{\varepsilon_{bm}} \leq w_{\varepsilon_{bm_{st}}}$. A função $P_{RANKL_{\varepsilon_{bm}}}$ é um termo adicional para a equação de concentração de RANKL.

3.4.2 Modelo de Scheiner et al. (2013)

No trabalho de [Scheiner, Pivonka e Hellmich \(2013\)](#) combina-se a formulação de dinâmica de populações ósseas proposta por Pivonka com um modelo de mecânica óssea multiescala. O modelo de remodelamento proposto lida com a evolução temporal das concentrações de células ósseas (osteoblastos, osteoclastos e seus progenitores), fatores bioquímicos (RANK, RANKL, OPG, PTH e $TGF - \beta$), e deformações mecânicas tanto no nível macroscópico do osso cortical quanto no nível microscópico da matriz óssea extravascular, ver Fig. 30.

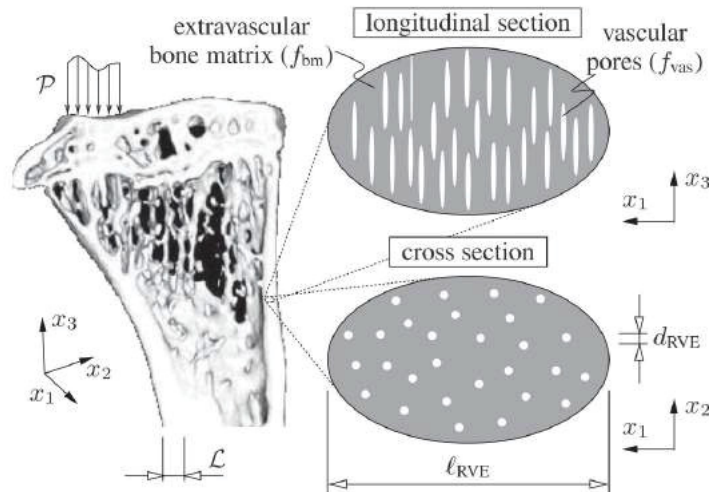


Figura 30 – Representação micromecânica para o osso cortical, constituída por poros vasculares e matriz óssea extravascular. Fonte: ([SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013](#))

A formulação multiescala permite relacionar as deformações macroscópicas devidas ao carregamento mecânico com as deformações microscópicas. A densidade de energia de deformação na microescala é utilizada para regular a taxa de proliferação dos osteoblastos

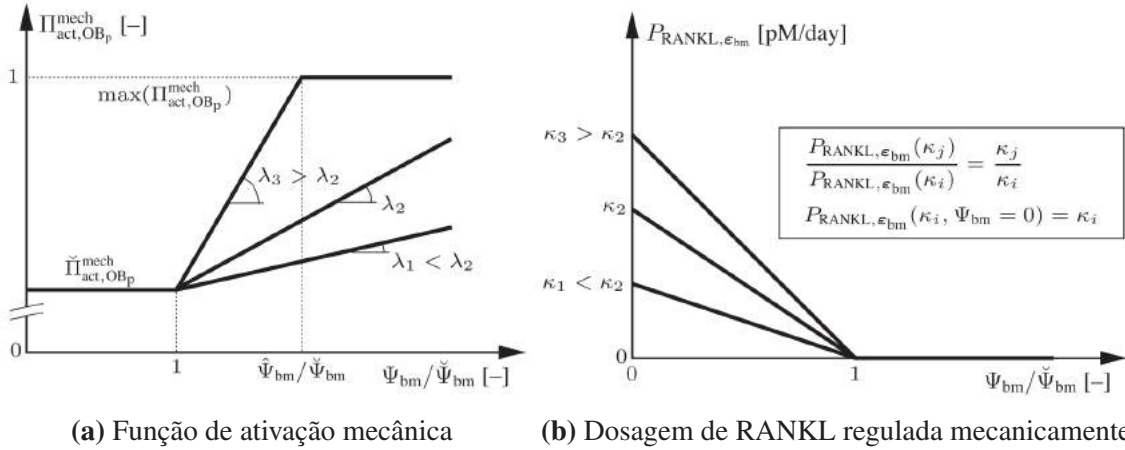


Figura 31 – Modelo de mecanoregulação implementado por Scheiner (SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013)

responsivos. Para isto, um termo é adicionado na equação diferencial correspondente a estas células. A nova equação para os osteoblastos responsivos fica:

$$\frac{dC_{OB_p}}{dt} = \dots + P_{OB_p} C_{OB_p} \Pi_w + \dots \quad (3.32)$$

onde P_{OB_p} é a constante de proliferação e Π_w é a função de mecanoregulação.

A função de mecanoregulação por sua vez é definida como:

$$Pi_w = \Pi_{w_{equil}} \left[1 + \lambda \left(\frac{\Psi_{bm}}{\Psi_{equil}} - 1 \right) \right] \quad (3.33)$$

onde Ψ_{bm} representa a densidade de energia de deformação microscópica e Ψ_{equil} é a densidade de energia de deformação que mantém o sistema no equilíbrio sem ativar o remodelamento. $\Pi_{w_{equil}}$ e λ são constantes para o valor da função de mecanoregulação no equilíbrio e o parâmetro de ajuste da proliferação. O parâmetro de ajuste é definido de modo que seja igual a zero quando a densidade de energia de deformação é menor ou igual a densidade de energia de deformação no equilíbrio, ou positivo caso contrário. A Fig. 31 ilustra a combinação das funções de mecanoregulação.

A produção de RANKL também é regulada pela densidade de energia de deformação na microescala. Em termos matemáticos:

$$P_{RANKL} = \kappa \left(1 - \frac{\Psi_{bm}}{\Psi_{equil}} - 1 \right) \quad (3.34)$$

onde κ é o parâmetro de ajuste da ativação da produção de RANKL, definido de maneira análoga à constante λ .

3.4.3 Modelo de Bonfoh(2011)

O modelo de Bonfoh, Novinyo e Lipinski (2011) permite modelizar a dinâmica de populações celulares e compreende dois coeficientes representando as atividades de dois tipos de células o que permite calcular as taxas de produção global de cada população de células e as taxas de contribuição das células que refletem a morte celular. Além disso, o modelo integra a capacidade de interação entre osteoblastos e osteoclastos representando as regulações elementares autócrinas (intracelulares) e parácrinas (intercelulares). Essas interações entre as células osteoblastos e osteoclastos são essenciais na regulação do remodelamento ósseo. Os osteócitos transferem os sinais dos carregamentos mecânicos sobre a forma de informação aos pré-osteoclastos e osteoblastos que por sua vez os transformam em fatores biológicos autócrinos e parácrinos. Esses fatores estimulam os osteoclastos e os osteoblastos em uma unidade BMU a variar e adaptar a massa óssea conforme a tensão aplicada. A dinâmica de células em uma BMU é descrita por um sistema de equações diferenciais formulada por Komarova *et al.* (2003):

$$\begin{cases} \frac{dn_1}{dt} = \alpha_1 n_1^{g_{11}} n_2^{g_{21}} - \beta_1 n_1 \\ \frac{dn_2}{dt} = \alpha_2 n_1^{g_{12}} n_2^{g_{22}} - \beta_2 n_2 \end{cases} \quad (3.35)$$

no qual $n_i (i = 1, 2)$ representam o número total de células do tipo i . Os índices 1 e 2 representam os osteoclastos e os osteoblastos, respectivamente. designando-se para cada tipo de célula osteoclastos e osteoblastos; n representa o número total de células; g_{ii} descreve o efeito dos fatores autócrinos de uma célula i e g_{ij} traduz o efeito dos atores parácrinos destinados a regular a formação e a atividade da célula j ($j \neq i$); α_i e β_i representam respectivamente as velocidades de produção e de desaparecimento de uma célula i .

A variação da massa óssea em uma BMU é dada em porcentagem relativa a massa inicial pela equação seguinte:

$$\frac{dm}{dt} = K_2 N_2 - K_1 N_1 \quad (3.36)$$

onde K_1 representa a atividade normalizada de reabsorção e K_2 a atividade normalizada de formação. N_1 e N_2 são respectivamente o número ativo de células osteoclastos e osteoblastos definidos por:

$$N_i = H(n_i - \bar{n}_i) \quad (3.37)$$

\bar{n}_i é o número de células i inativas no estado estável e H é a função degrau definida por:

$$H(x - x_0) = \frac{(x - x_0) + \text{abs}(x - x_0)}{2} \quad (3.38)$$

As interações celulares do modelo podem ser esquematizados conforme ilustra a Fig. ??

Bonfoh, Novinyo e Lipinski (2011) supõem que cada célula óssea cresce e influencia unicamente a atividade de células vizinhas ($g_{11} = g_{22} = 0$). O número de células inativas é determinada pela resolução do sistema de equações para $\frac{dn_i}{dt} = 0$, obtendo-se:

$$\begin{aligned}\bar{n}_1 &= \left(\frac{\beta_1 \beta_2^{g_{21}}}{\alpha_1 \alpha_2^{g_{21}}} \right)^{\frac{1}{g_{12}g_{21}-1}} \\ \bar{n}_2 &= \left(\frac{\beta_2 \beta_1^{g_{12}}}{\alpha_2 \alpha_1^{g_{12}}} \right)^{\frac{1}{g_{12}g_{21}-1}}\end{aligned}\quad (3.39)$$

Bonfoh, Novinyo e Lipinski (2011) utilizam a densidade de energia de deformação para exprimir o estímulo mecânico do modelo na hipótese de um comportamento elástico e isotrópico do osso. O estímulo mecânico pode ser dado de maneira média pela equação seguinte:

$$\Delta\psi(\vec{x}) = w(\vec{x}^{(i)}) - W^*$$

onde W^* é o estímulo de equilíbrio ou de referência (RÜBERG, 2003), dado pela equação de acomodação XX e $w(\vec{x}^{(i)})$ é a densidade de energia de deformação. O sinal mecânico w detectado por um osteócito i na localização $\vec{x}^{(i)}$ é:

$$w(\vec{x}^{(i)}) = \frac{1}{2} \sigma(\vec{x}^{(i)}) : \varepsilon(\vec{x}^{(i)}) \quad (3.40)$$

onde σ e ε são respectivamente os tensores tensão e deformação.

O estímulo de referência não é constante (RÜBERG, 2003), ele é variável e depende do histórico de carregamento. Além disso o seu valor inicial é diretamente relacionado ao número inicial de BMUs. Rüberg (2003) sugere que a noção de estímulo de referência é similar a noção de acomodação celular e supõe que o estímulo de referência varia com o estímulo aplicado. O estímulo de referência é calculado por:

$$W^* = w(\vec{x}^{(i)}) - \left(w(\vec{x}^{(i)}) - W_0 \right) \exp(-\tau t) \quad (3.41)$$

onde W_0 designa o valor inicial do estímulo de de referência e τ o parâmetro de controle da velocidade de adaptação.

As informações recebidas pelos osteoclastos e osteoblastos influenciam a produção de fatores biológicos autócrinos e parácrinos através das variáveis g_{ij} da Eq. 3.42. Os atores autócrino são supostos nulos. As variáveis que traduzem o efeito dos fatores parácrinos são fornecidos diretamente ao estímulo mecânico pelas equações seguintes:

$$\begin{aligned}g_{12} &= A_1 + B_1 \exp(-\gamma_1 \Delta\psi) \\ g_{21} &= A_2 + B_2 \exp(-\gamma_2 |\Delta\psi|)\end{aligned}$$

sendo A_1 , A_2 , B_1 , B_2 , γ_1 , γ_2 são os parâmetros do modelo que controlam a produção de fatores parácrinos.

3.5 Algumas considerações sobre os modelos populacionais

Neste capítulo foram selecionados alguns dos modelos matemáticos disponíveis na literatura para o remodelamento ósseo que se baseiam na dinâmica de populações celulares ósseas. O número de modelos com esta abordagem vem aumentando nas últimas décadas e a medida que avança o entendimento dos processos fisiológicos ósseos e a disponibilidade de dados experimentais novas propostas tendem a surgir. Dentre os modelos analisados o autor destaca os modelos de Komarova *et al.* (2003), Lemaire *et al.* (2004), Pivonka *et al.* (2008) e Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013), que foram implementados em linguagem Matlab ao longo deste estudo. Um quesito que chama a atenção no modelo de Komarova *et al.* (2003) é inegavelmente a simplicidade de sua formulação matemática e a quantidade reduzida de parâmetros a serem calibrados no modelo. Este aspecto constitui uma vantagem em relação às demais propostas pois o acesso limitado a dados experimentais impede uma calibração adequada dos parâmetros do modelo. Por outro lado, o modelo carece de explicitar a participação de agentes sinalizadores, tais como o RANKL, OPG e TGF- β , que deveriam estar quantificados em uma análise mais rigorosa. Contrariamente, os modelos de Lemaire *et al.* (2004) e Pivonka *et al.* (2008) permitem explorar diferentes cenários metabólicos variando quantidades específicas de agentes sinalizadores que estão explicitados na formulação. Outro aspecto constatado, foi uma sensibilidade significativa em relação a variações dos parâmetros iniciais do modelo, o que repercutiu em instabilidades nas simulações numéricas. Optou-se por utilizar nas simulações os parâmetros sugeridos nos artigos originais. No entanto, a forte sensibilidade à variações dos parâmetros iniciais dificultou o estabelecimento de relações com diferentes estímulos mecânicos. Isto ocorreu na implementação da proposta de Bonfoh, Novinyo e Lipinski (2011), que é fundamentada no modelo de Komarova *et al.* (2003). Um aspecto interessante na proposta de Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013) foi a incorporação do estímulo mecânico na microescala ao modelo de Pivonka *et al.* (2008). A abordagem multiescala no estudo do remodelamento ósseo parece ser bastante plausível visto que o processo do remodelamento poderia ser estudado em uma escala mais próxima do nível celular onde efetivamente ocorrem as mudanças microscópicas do osso durante o remodelamento. Além disto, no caso do aumento de porosidade do osso, que pode estar associado a uma perda óssea severa, como ocorre em situações de câncer ou osteoporose avançada, leva a uma divergência significativa no valor da densidade de energia de deformação, conforme discutido em Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013). Ponderando aspectos como a quantidade de parâmetros do modelo e estabilidade, o autor optou por basear a proposta do estudo na formulação de Lemaire *et al.* (2004) e incorporar tanto o estímulo mecânico baseado na densidade de energia de deformação na microescala, conforme proposta de Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013), quanto um estímulo

farmacológico original relacionado a concentração de fármaco no osso. A proposta do modelo integrado será apresentada no **Capítulo 6**.

MODELAMENTO FARMACOLÓGICO

"Ainda encontro a fórmula do amor."

Leo Jaime

A introdução de um fármaco no corpo humano é seguida pela distribuição por seus diversos tecidos e fluidos. Em cada tecido, o fármaco pode interagir com proteínas e receptores e/ou ser eliminado de forma parcial ou total. O estudo do comportamento das drogas no corpo é de suma importância tanto para a análise de dados farmacológicos e toxicológicos quanto para decidir sobre o regime de dosagem em estudos clínicos de eficácia e toxicidade (URSO; BLARDI; GIORGI, 2002).

O modelamento farmacológico busca caracterizar e prever o curso do fármaco e seus efeitos no corpo humano sadio e em condições patológicas. Em termos práticos, esse modelamento lida com duas questões básicas: descrever o que "o corpo faz com a droga" e o que "a droga faz com o corpo" (GIESCHKE; SERAFIN, 2013). A primeira questão remete ao campo da farmacocinética (FC), descrevendo como a droga é absorvida, distribuída, metabolizada e eliminada (processos ADME) pelo corpo. A segunda questão compreende aos efeitos ou resposta fisiológica do fármaco, o que é denominado de farmacodinâmica (FD).

Os processos ADME que ocorrem na movimentação de fármacos através do corpo são fundamentais para a análise farmacocinética (ROSENBAUM, 2016; JAMBHEKAR; BREEN, 2009), e são descritos a seguir:

- **Absorção:** processo que move a droga do local de administração até a local onde ela é medida, em geral a veia do braço. Outros possíveis locais de administração são o trato gastrointestinal (administração oral, bucal, sublingual ou retal), músculos, tecido subcutâneo e pulmões (inalação), ou ainda diretamente em uma veia ou artéria.
- **Distribuição:** refere-se ao processo que move a droga entre diferentes locais dentro do

corpo em uma maneira reversível. A droga que é absorvida não permanece dentro do sistema de sangue venoso mas entra em outros tecidos e órgãos. Por sua vez, ela retorna as vezes por caminhos diferentes do original.

- **Metabolização:** processo de transformação de uma droga dentro do corpo para torná-la mais hidrofílica de modo que possa ser excretada para fora do corpo pelos rins. Drogas e produtos químicos são substâncias estranhas em nosso corpo e caso não ocorra a metabolização, a droga será reabsorvida e permanecerá no corpo por períodos prolongados.
- **Eliminação:** processo que move a droga para fora do local de medida de forma irreversível, por excreção ou metabolismo. A excreção é a perda da droga inalterada do corpo. O metabolismo é a conversão irreversível da droga em um metabólico.

Quando se deseja referir-se tanto a eliminação quanto a distribuição utiliza-se o termo disposição. A Fig. 32 ilustra o modelo conceitual dos processos descritos anteriormente.

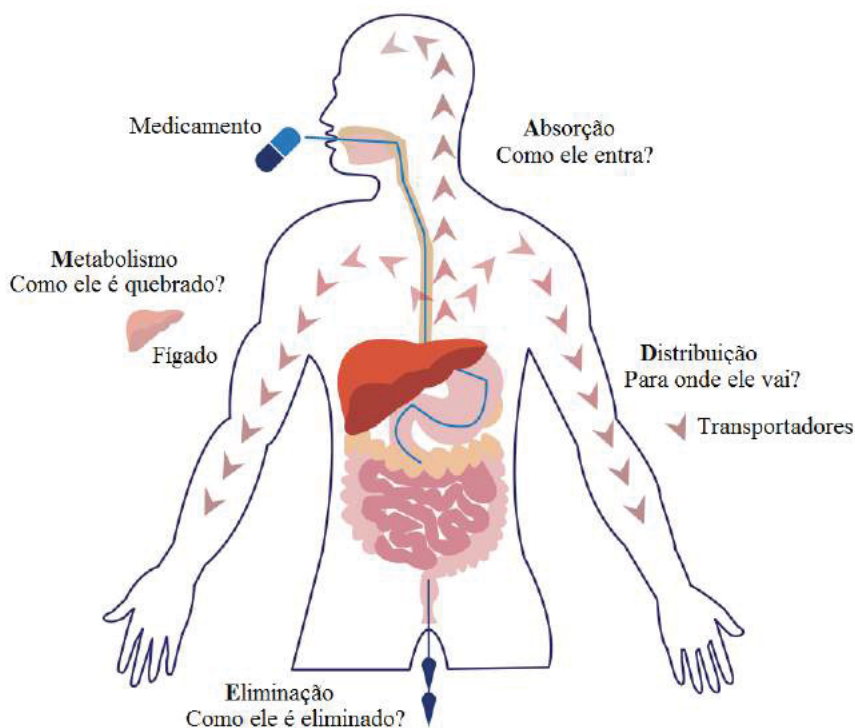


Figura 32 – Modelo ilustrativo dos processos básicos da farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME). As setas indicam o transporte da droga. Fonte: EUPATI (2016).

Gieschke e Serafin (2013) destaca alguns termos e princípios gerais referentes a farmacocinética que são importantes para a construção do modelo quantitativo. Estes estão descritos a seguir.

1. **Volume:** a droga administrada no corpo distribui-se em um volume que não é diretamente mensurável. No entanto, se for relacionada a quantidade de droga no corpo com a concen-

tração da droga no sangue venoso (sérum, plasma), pode-se inferir um espaço aparente na qual a droga está sendo distribuída. Portanto, define-se o volume de distribuição V como a relação entre a quantidade de droga a no corpo (em g ou mol) e a concentração da droga c no sangue (em g/L ou mol/L) em um dado tempo t , ou seja:

$$V(t) := \frac{a(t)}{c(t)} \quad (4.1)$$

Na Eq. 4.1 nenhuma suposição sobre as condições das quantidades de droga a e concentração da droga c são consideradas. O volume de distribuição em regime permanente será diferente do obtido durante a eliminação da droga terminal.

2. **Compartimento:** um compartimento é uma construção do modelamento FC que representa um grupo de tecidos com taxas similares de distribuição da droga. Ele é uma unidade homogênea, ou seja, a concentração da droga permanece uniforme ao longo do tempo (ROSENBAUM, 2016). Os compartimentos trocam quantidades entre si a uma certa taxa, respeitando-se o princípio do balanço de massa (Fig. 33). Compartimentos com um volume atribuído V também representam concentrações de droga c de acordo com $c = a/V$. Neste caso, admite-se que as quantidades da droga são distribuídas de forma homogênea em todo o tempo e as quantidades de droga entrando em um compartimento são instantaneamente misturadas.

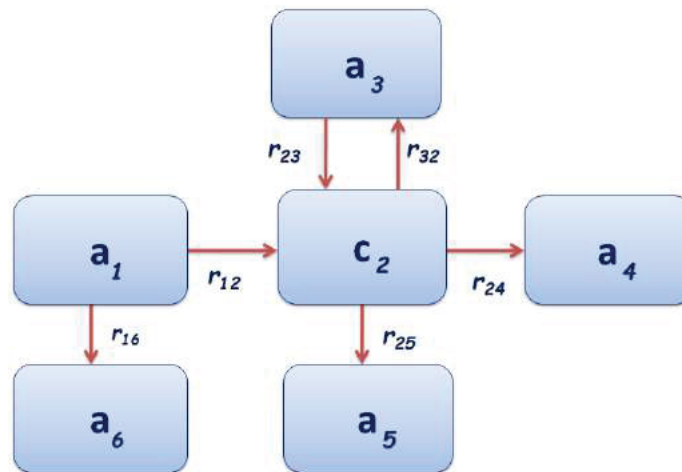


Figura 33 – Um modelo de multicompartmento representando os processos farmaco-cinéticos. Os compartimentos são numerados de 1 a 6. r_{ij} é a taxa de movimento da droga do compartimento i para o compartimento j . A droga do compartimento 1 (local de absorção) é movida para o compartimento 2 (sangue) onde é equilibrada com o compartimento 3 (distribuição), e eliminada no compartimento 4 (excreção) e 5 (metabolismo). Adaptado de Gieschke e Serafin (2013)

Em termos matemáticos, a taxa r_{12} do compartimento 1 para o compartimento 2 causa mudanças nas quantidades de droga nestes compartimentos, ou seja:

$$\frac{a_1}{t} = -r_{12}(t) \quad (4.2)$$

$$\frac{a_2}{t} = r_{12}(t) \quad (4.3)$$

Se a droga é administrada como uma infusão com taxa r sobre um intervalo de tempo t_{dur} , r pode ser aplicada diretamente no respectivo compartimento, por exemplo:

$$\begin{aligned} r_{02} &= r; & 0 \leq t \leq t_{dur} \\ r_{02} &= 0; & t > t_{dur} \end{aligned} \quad (4.4)$$

O índice 0 em r_{02} indica que a droga é obtida de uma fonte não especificada no modelo. De modo análogo, aplica-se esta convenção para os compartimentos de eliminação.

Caso a droga seja introduzida instantaneamente em um compartimento no tempo t (como ocorre em uma injeção no sangue, ou uma dose oral no intestino), a quantidade de droga é atualizada antes que a droga continue a troca entre compartimentos. A função delta de Dirac δ permite uma descrição deste tipo de entrada de forma elegante:

$$r_{01} = Dose \cdot \delta_t \quad (4.5)$$

que especifica que uma dose é aplicada como um bolus ¹ no tempo t no compartimento 1. Designando-se $r_{abs}(t)$ a taxa na qual uma dose é absorvida e $r_{elim}(t)$ a taxa de eliminação, a seguinte relação é obtida:

$$F \cdot Dose = \int_0^\infty r_{abs}(t) dt = \int_0^\infty r_{elim}(t) dt \quad (4.6)$$

F é a fração da $Dose$ que é absorvida.

3. **Liberação:** a liberação relaciona as taxas de transporte da droga com a sua concentração. em termos matemáticos, a liberação da droga do compartimento 1 para o compartimento 2 define-se como a seguinte taxa:

$$F \cdot Dose = \int_0^\infty r_{abs}(t) dt = \int_0^\infty r_{elim}(t) dt \quad (4.7)$$

onde r_{12} é a taxa de transporte da quantidade de droga do compartimento 1 para o compartimento 2, e c_1 a quantidade da droga no compartimento 1. Tanto o volume quanto a liberação não podem ser medidas diretamente e devem ser inferidas a partir dos dados de concentração e algumas suposições adicionais.

¹ Bolus em medicina refere-se à administração de uma medicação, com objetivo de aumentar rapidamente a sua concentração no sangue para um nível eficaz. A administração pode ser efectuada por via intravenosa, via intramuscular, subcutânea ou intratecal. Fonte: [https://pt.wikipedia.org/wiki/Bolus\(medicina\)](https://pt.wikipedia.org/wiki/Bolus(medicina))

A dose de um fármaco é considerada uma das constantes nas equações da farmacocinética, visto que seu valor é constante para uma dada administração (ROSENBAUM, 2016). A *dose efetiva*, em geral, difere da dose administrada devido aos fatores de biodisponibilidade e de sal:

- A biodisponibilidade corresponde a fração da droga original que efetivamente atinge a circulação sistêmica. Com exceção da administração sistêmica direta (via intravenosa por exemplo), uma parte da dose da droga administrada pode ser perdida durante a fase de absorção. No caso da administração por via oral, por exemplo, uma parte da droga pode ser destruída no fluido gastrointestinal, em uma penetração ruim de membrana, efluxo e/ou metabolismo no enterócito, e na extração hepática
- O *fator de sal* corresponde a porção de droga administrada que é pura, ou seja, descontando-se a fração de sal contida na droga. Por exemplo, o sulfato de quinidina consiste em 82% de quinidina e 18% de sulfato o que resulta em um fator de sal de 0,82.

Assim, pode-se expressar a dose efetiva como sendo:

$$dose\ efetiva = S \times \beta \times Dose \quad (4.8)$$

onde S é o fator de sal, β é a biodisponibilidade ou fração da droga administrada que atinge a circulação sistêmica.

4.1 Modelo monocompartimental

O corpo é visto como um único compartimento, que recebe diretamente a administração do medicamento (ROSENBAUM, 2016). No caso de uma injeção intravenosa a distribuição para os tecidos é muito rápida e admite-se decaimento exponencial da concentração inicial no plasma sanguíneo e eliminação apenas pela via renal, ver Fig. 34. Em termos matemáticos, pode-se expressar a variação da concentração do fármaco no medicamento pela seguinte equação (GALLO-NETO, 2012):

$$V_{ap} \frac{dm_p}{dt} = -Cl_{re} m_p \quad (4.9)$$

onde V_{ap} é o volume aparente em [ml], Cl_{re} é a taxa de remoção renal em [ml/h], m_p é a concentração plasmática em [mg] e t o tempo em [h].

A integração da Eq. 4.9 fornece a concentração plasmática do fármaco em função do tempo:

$$m_p(t) = m_{p0} e^{-\frac{Cl_{re}}{V_{ap}} t} \quad (4.10)$$



Figura 34 – Modelo de monocompartimento. Considera apenas um compartimento central e eliminação renal.

onde m_{p0} corresponde concentração inicial do fármaco presente no sangue. De modo a considerar outros caminhos de eliminação além da renal, pode-se definir uma constante de eliminação total k_{eT} , de modo que:

$$k_{eT} = \sum_i k_i = \frac{1}{V_{ap}} \sum_i Cl_i = \frac{Cl_p}{V_{ap}} \quad (4.11)$$

onde i corresponde a rota de eliminação, admitindo por exemplo i = renal, metabólico, respiratório, intestinal. A Eq. 4.10 pode ser reescrita de modo a incorporar a constante de eliminação total k_{eT} , ou seja:

$$m_p(t) = m_{p0} e^{-k_{eT}t} \quad (4.12)$$

Conforme GALLO-NETO (2012), a constante de eliminação total k_{eT} pode ser obtida o tempo de meia vida biológico $t_{1/2}$, que é definido como o tempo em que a concentração do fármaco atinge a metade do seu valor inicial. Deste modo:

$$m_p(t = t_{1/2}) = 0.5m_{p0} \quad (4.13)$$

Substituindo-se a Eq. 4.13 em Eq. 4.12 para $t = t_{1/2}$, tem-se:

$$\begin{aligned} 0.5m_{p0} &= m_{p0} e^{-k_{eT}t_{1/2}} \\ \therefore t_{1/2} &= \frac{0.693}{k_{eT}} \end{aligned} \quad (4.14)$$

Considerando que a infusão do fármaco seja efetuada com uma dose em função do tempo $D(t)$, a Eq. 4.9 é modificada para:

$$V_{ap} \frac{dm_p}{dt} = D(t) - Cl_{re}m_p \quad (4.15)$$

Como $k_{eT} = \frac{Cl_p}{V_{ap}}$:

$$\frac{dm_p}{dt} = \frac{D(t)}{V_{ap}} - k_{eT}m_p \quad (4.16)$$

O modelo monocompartimental foi implementado em linguagem Matlab. Os resultados obtidos na simulação estão ilustrados nas Figs. 35 e 36. Os parâmetros utilizados na simulação apresentada na Fig. 35 foram adotados uma taxa de remoção de $CL = 2.16$ e volume de distribuição $V = 12.6L$. Foram infundidos $200mg$ de fármaco em $2h$, ou seja, com uma taxa de $100mg/h$. O compartimento central leva aproximadamente $18 h$ para eliminar totalmente o fármaco.

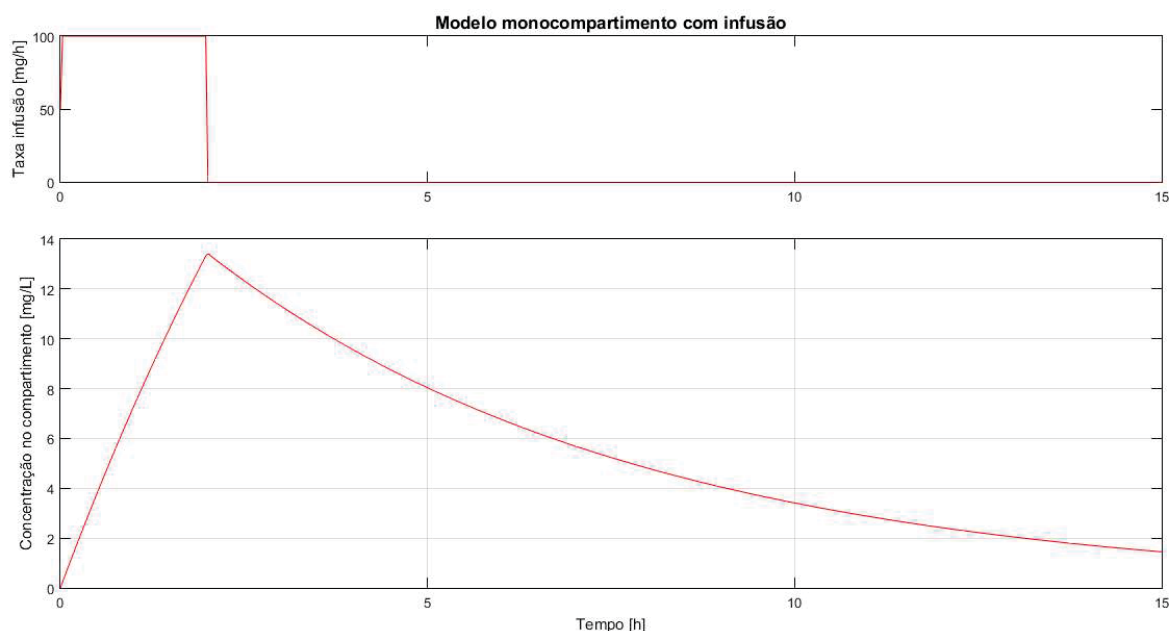


Figura 35 – Modelo de monocompartimento (injeção intravenosa). 1 infusão de 200 mg em 2 h .

Uma simulação considerando múltiplas doses de medicamento é apresentada na Fig. 36, seguindo proposta de GALLO-NETO (2012). Nesta simulação foram consideradas infusões de 200 mg em $5h$ e repetidas a cada 24 h . Observa-se pela figura que no período de 19 h (intervalo entre infusões sucessivas) a droga não é totalmente eliminada do compartimento, visto que a concentração da droga após 24 h não é nula. Caso seja reduzido o período entre as infusões uma concentração residual ainda maior permaneceria no corpo durante o tratamento. Os parâmetros farmacocinéticos utilizados na simulação estão apresentados na Tab. 6.

Tabela 6 – Parâmetros farmacocinéticos utilizados na simulação (infusões múltiplas). Extraídos de GALLO-NETO (2012)

Parâmetro	Valor
Dosagem	$40mg/dia$
Biodisponibilidade β	0.5
Tempo de concentração máximo	5 h
Volume aparente V_{app}	280 l
Período de infusão dos tabletes	5 h
Regime de dosagem $D(t)$	4 mg/h durante 5 h a cada 24 h
Tempo de meia vida $t_{1/2}$	24 h

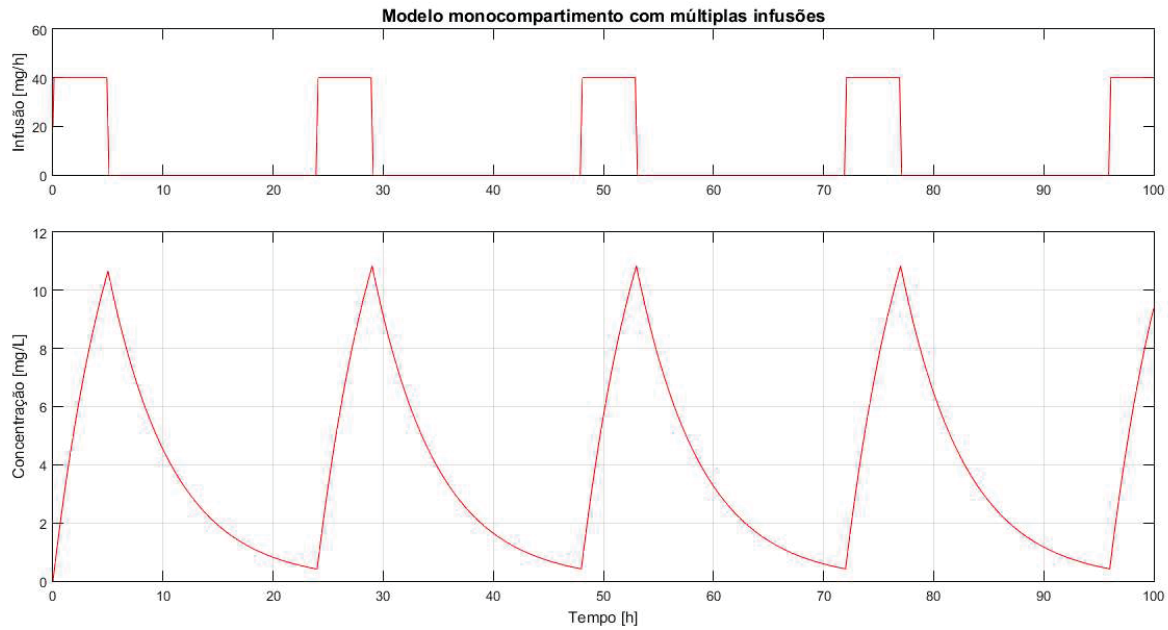


Figura 36 – Modelo de monocompartimento (injeção intravenosa). Múltiplas infusões de fármaco. 200 mg de fármaco durante 5 h a cada 24 h.

4.2 Modelo Bicompartimental

O modelo bicompartimental considera um **compartimento central** que recebe a administração direta do fármaco e um **compartimento plasmático** que refere-se ao sangue. Neste último compartimento a droga é distribuída e eliminada, conforme ilustra a Fig. 37

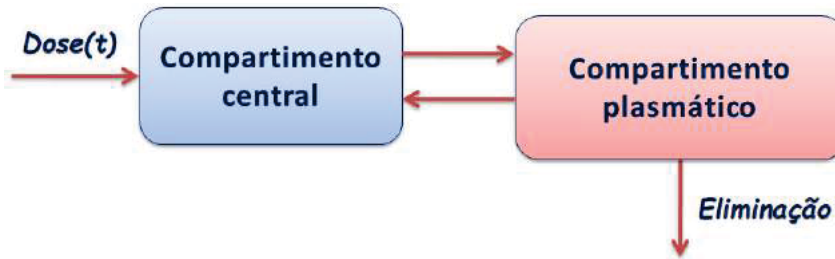


Figura 37 – Modelo de bicompartimento. Considera um compartimento central e um compartimento plasmático representando o sangue.

Desprezando o refluxo da droga do compartimento plasmático para o compartimento central, o balanço de massa para os dois compartimentos produz:

$$\frac{dm_i}{dt} = D(t) - k_a m_i \quad (4.17)$$

$$\frac{dm_p}{dt} = k_a m_i - k_{eT} m_p \quad (4.18)$$

onde m_i corresponde a concentração do fármaco no compartimento central em [mg], admitindo por exemplo $i = \text{gastrointestinal, pulmonar ou pele}$, k_a é a constante de absorção, k_{eT} é a

constante de eliminação, m_i é a massa no compartimento central e m_p é a massa no compartimento plasmático.

No caso de administração de uma dose única $D(t)$ (1 comprimido ou 1 adesivo por exemplo), pode-se obter as massas do compartimento central m_i e do plasmático m_p em função do tempo considerando as condições iniciais $m_i(0) = m_{i0}$ e $m_p(0) = 0$:

$$m_i(t) = m_{i0} e^{-k_a t} \quad (4.19)$$

$$m_p(t) = m_{i0} \left(\frac{k_a}{k_a - k_{eT}} \right) (e^{-k_{eT} t} - e^{-k_a t}) \quad (4.20)$$

A constante de absorção k_a pode ser obtida conforme a proposta de [GALLO-NETO \(2012\)](#). No ponto de máximo da Eq. 4.20, a derivada é nula. Portanto, tem-se:

$$\frac{dm_p}{dt} = \frac{d}{dt} \left[m_{i0} \left(\frac{k_a}{k_a - k_{eT}} \right) (e^{-k_{eT} t} - e^{-k_a t}) \right] \quad (4.21)$$

Considerando que em $t = t_{max}$, $\frac{dm_p}{dt} = 0$, obtêm-se a equação não linear em função de k_a :

$$-k_{eT} e^{-k_{eT} t_{max}} + k_a e^{-k_a t_{max}} = f(k_a) = 0 \quad (4.22)$$

Pode-se encontrar K_a , raiz da Eq. 4.22 pelo método iterativo de Newton-Raphson, ou seja:

$$k_{a_{n+1}} = k_{a_n} - \frac{f(k_a)}{f'(k_a)} \quad (4.23)$$

com $f'(k_a) = (1 - k_a t_{max}) e^{-k_a t_{max}}$.

A simulação do modelo bicompartimental simplificado é ilustrada na Fig. 38. Como a droga no compartimento central é dirigida totalmente para o sangue sem eliminação, a concentração no compartimento plasmático decresce apenas quando a concentração no central atinge o valor zero.

O modelo bicompartimental simplificado definido pelas Eqs. 4.17 e 4.18, pode ser modificado de modo a considerar uma troca entre os compartimentos plasmático e central como mostra a Fig. 39. Conforme apresentado por [Gieschke e Serafin \(2013\)](#) o modelo pode ser expresso matematicamente por:

$$\frac{dm_i}{dt} = D(t)/V_1 - (k + k_{12})m_i + k_{21} \frac{V_2}{V_1} m_p \quad (4.24)$$

$$\frac{dm_p}{dt} = k_{12} \frac{V_1}{V_2} m_i - k_{21} m_p \quad (4.25)$$

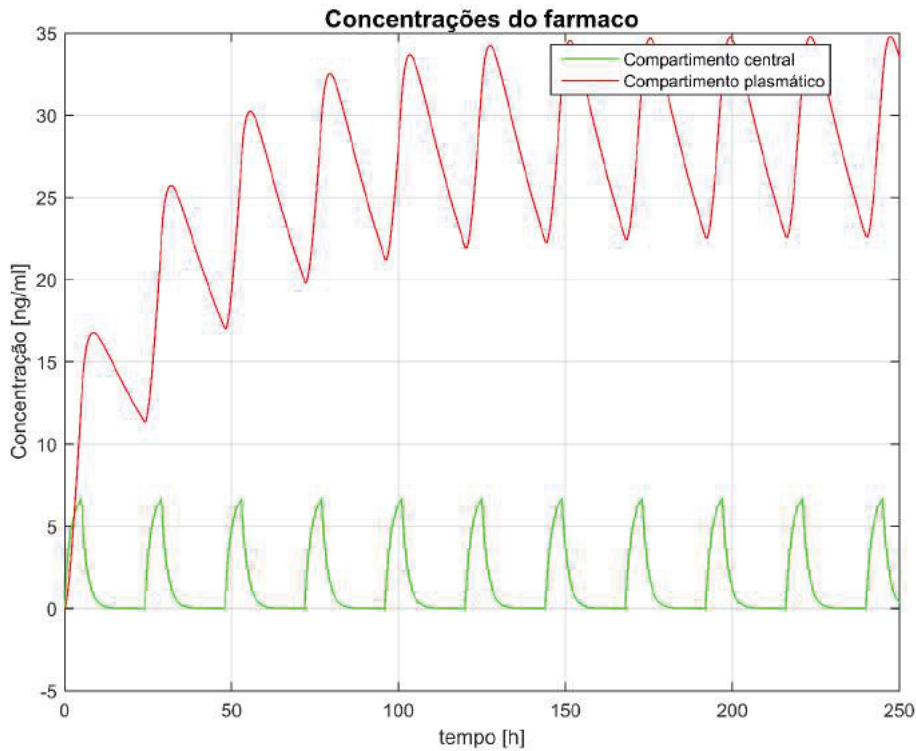


Figura 38 – Modelo de bicompartimento (injeção intravenosa). 40 mg de fármaco durante 5 h a cada 24 h. Nesta simulação o compartimento central envia continuamente a dose recebida $D(t)$ sem eliminação e sem refluxo da droga até zerar a concentração. Quando a concentração no compartimento central é zerada, a concentração do compartimento plasmático decresce, voltando a crescer quando a infusão no compartimento central é reiniciada.

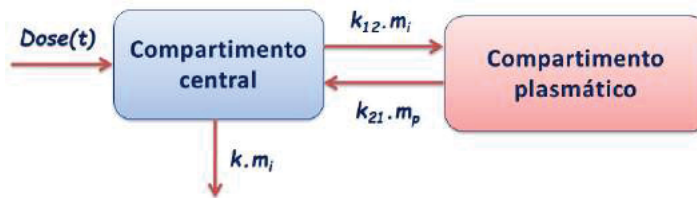


Figura 39 – Modelo de bicompartimento. Considera um compartimento central e um compartimento plasmático representando o sangue.

onde k é a taxa constante de eliminação, k_{12} é a taxa constante do compartimento central para o plasmático e k_{21} é a taxa constante do plasmático para o periférico, V_1 é o volume de distribuição no compartimento central e V_2 é o volume de distribuição no compartimento plasmático.

As taxas de eliminação k , k_{12} e k_{21} são definidas por:

$$k = \frac{CL}{V_1}; \quad k_{12} = \frac{Q}{V_1}; \quad k_{21} = \frac{Q}{V_2} \quad (4.26)$$

onde Q é a taxa de remoção intercompartimental e CL é a taxa de remoção central.

O modelo de bicompartimento foi implementado em Matlab e três cenários distintos

foram simulados: dose contínua em tempo definido, múltiplas doses e múltiplas doses com redução no período sem infusão entre as doses, conforme ilustram as Figs. 40, 41 e 42.

Na primeira simulação, adotou-se uma dose constante de 40 mg no período de 2 h (taxa de 20mg/h), ou seja:

$$D(t) = \begin{cases} 20 & \text{se } t \in [0,2) \\ 0 & \text{se } t \geq 2 \end{cases} \quad (4.27)$$

O resultado obtido é mostrado na Fig. 40. Nesta simulação, o compartimento plasmático necessita de cerca de 14 h para eliminar totalmente a droga após o término da infusão.

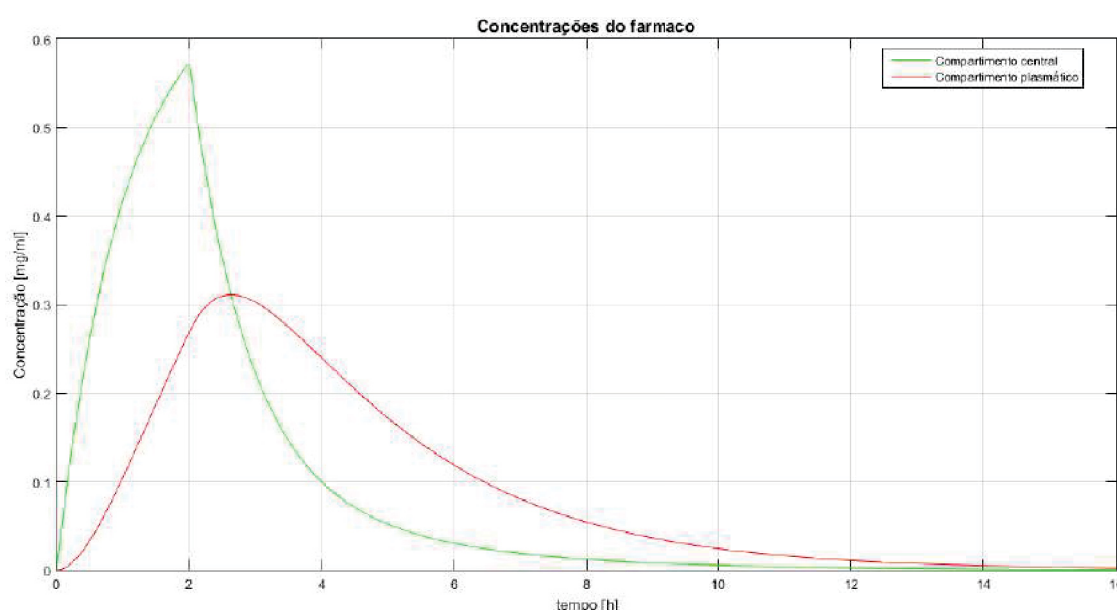


Figura 40 – Modelo de bicompartimento (injeção intravenosa). 1 dose de 40mg do fármaco durante 2h [20 mg/h]. Após o término da infusão, o compartimento plasmático necessita de cerca de 14 h para eliminar totalmente a droga.

Na simulação apresentada na Fig. 41 foram realizadas múltiplas infusões de 200 mg durante 5 h (taxa de 40 mg/h) a cada 24 h. O período de 19 h entre uma infusão e outra é suficiente para o compartimento eliminar totalmente o fármaco. Caso seja necessário manter uma determinada concentração do fármaco no sangue durante o tratamento, pode-se aumentar a taxa de infusão ou então reduzir o período entre as infusões. A Fig. 42 ilustra o que ocorreria com uma redução de 24 h para 8h entre as infusões da mesma droga simulada anteriormente. Pode-se deste modo, manter uma concentração da droga no sangue de acordo com as necessidades do tratamento.

4.3 Modalidades de infusão dos medicamentos

Os modelos farmacológicos vistos anteriormente envolvem a adoção de uma forma de administração ou infusão do medicamento no corpo. A forma de infusão escolhida necessita ser

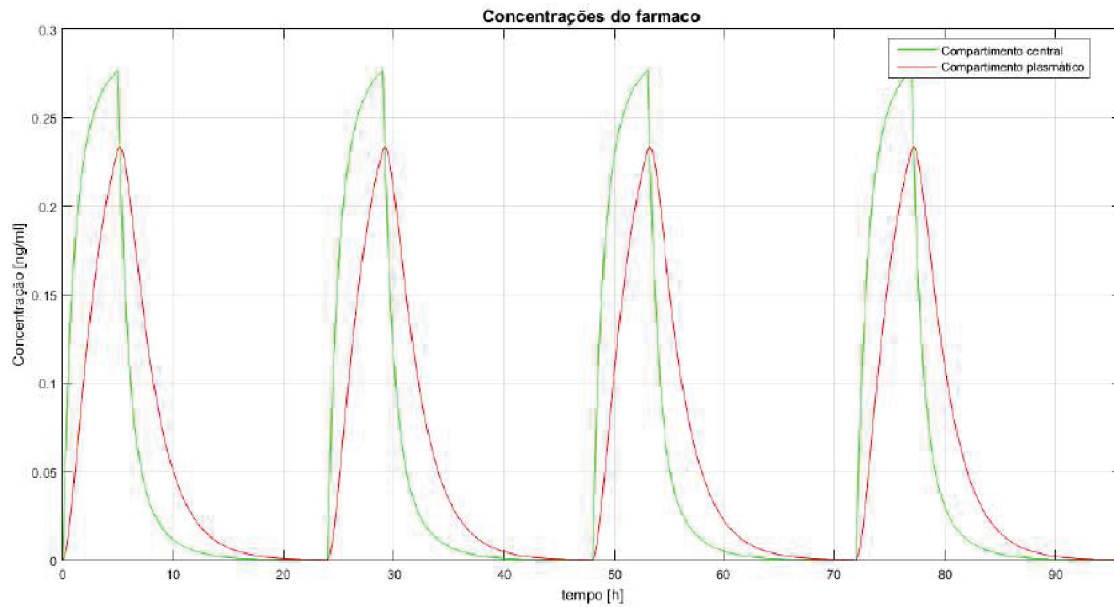


Figura 41 – Modelo de bicompartimento (injeção intravenosa). Múltiplas infusões de fármaco. 40 mg de fármaco durante 5 h a cada 24 h. Adotando o período de 24 h para as infusões, as concentrações em ambos os compartimentos atingem o valor zero.

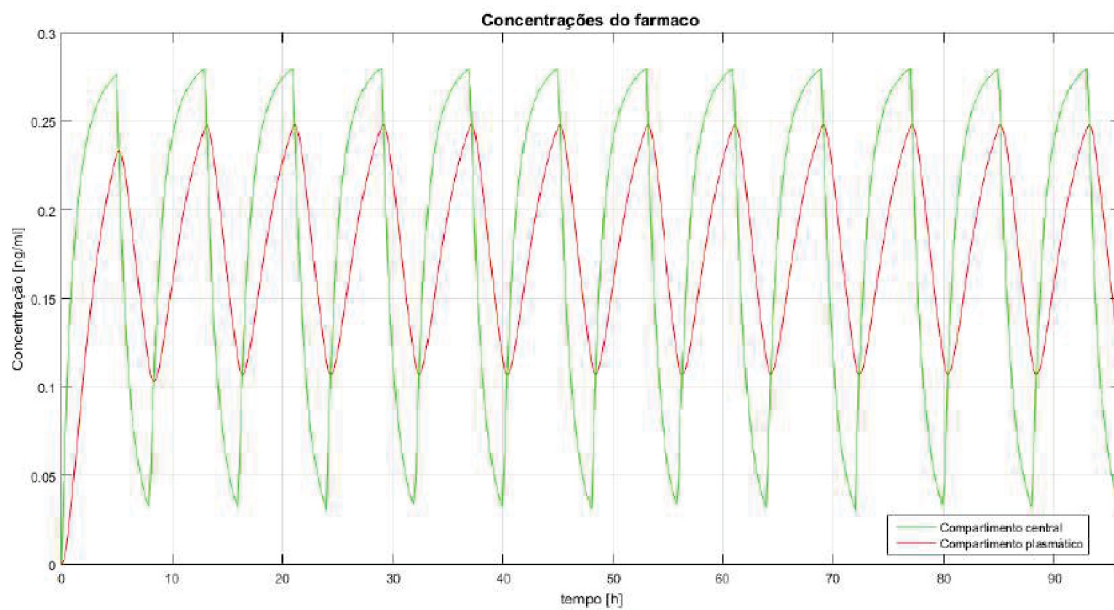


Figura 42 – Modelo de bicompartimento (injeção intravenosa). Múltiplas infusões de fármaco. 40 mg de fármaco durante 5 h a cada 8 h. A redução do período entre as infusões permite que a concentração da droga no compartimento plasmático mantenha um valor diferente de zero.

expressa matematicamente de modo a possibilitar a resolução do sistema de equações diferenciais que define o modelo farmacocinético, seja este com um compartimento ou mais.

Uma injeção intravenosa pode ser representada como uma infusão que ocorre instantaneamente no compartimento central. Esta age como um impulso em um intervalo curto de tempo. Em termos matemáticos o impulso pode ser expresso por uma função delta de Dirac $\delta(t)$, que

tem o valor zero em toda a parte exceto em $t = 0$, ou seja:

$$\delta(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } t \neq 0 \\ \infty & \text{se } t = 0 \end{cases} \quad (4.28)$$

Uma dose instantânea D , correspondente a uma injeção intravenosa, administrada no tempo $t = a$ pode ser expressa matematicamente por $Dose = D \times \delta(t - a)$. Assim, $\delta(t - a)$ corresponde a um traslado do impulso na origem para o tempo $t = a$. Considerando um histórico de doses geral $D(t)$ no qual as doses $\{Dose_1, Dose_2, Dose_3, \dots, Dose_m\}$ são administradas nos tempos $t_1, t_2, t_3, \dots, t_m$, pode-se estender a função de pulso único para um trem de pulsos (múltiplas doses), ou seja:

$$Dose(t) = \sum_{i=1}^m Dose_i \times \delta(t - t_i) \quad (4.29)$$

No caso de uma infusão constante esta pode ser expressa matematicamente por uma função degrau ou função de Heaviside $H(t)$, definida como:

$$H(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } t < 0 \\ 1 & \text{se } t > 0 \end{cases} \quad (4.30)$$

A derivada de $H(t)$ em relação a t , ou seja $\frac{dH(t)}{dt} = \delta(t)$. A função degrau $H(t)$ pode ser transladada na horizontal para um tempo $t = a$ adotando-se $H(t - a)$ e a altura do degrau (que corresponde ao valor da dose do fármaco) pode ser modificada efetuando o produto $Dose \times H(t - a)$.

Considerando uma infusão de taxa constante durante um período definido $t \in [0, t_R]$, a função janela retangular pode ser empregada, ou seja:

$$Dose(t) = \begin{cases} taxa & \text{se } t \in [0; t_R] \\ 0 & \text{se } t \geq t_R \end{cases} = taxa \times [H(t) - H(t - t_R)] \quad (4.31)$$

Uma fórmula geral pode ser obtida para o caso em que a administração do fármaco é realizada em múltiplas taxas $\{taxa_1, taxa_2, taxa_3, \dots, taxa_m\}$ em diferentes intervalos de tempo, ou seja: $\{(t_1, t_{R1}), (t_2, t_{R2}), (t_3, t_{R3}), \dots, (t_m, t_{Rm}), \}$

$$Dose(t) = \sum_{i=1}^m taxa_i \times [H(t - t_i) - H(t - t_{Ri})] \quad (4.32)$$

Conforme visto aqui, as doses de infusão de medicamento definem funções de entrada para os modelos farmacocinéticos. Dadas as características de descontinuidade e impulsividade das funções degrau e delta de Dirac, utilizadas nas expressões matemáticas das infusões de medicamentos, a resolução do sistema de equações diferenciais pelos métodos tradicionais apresenta certas limitações.

A transformada de Laplace opera no sistema de equações diferenciais definido no domínio de tempo convertendo este para um novo domínio de frequência complexo ou de Laplace. Ao efetuar esta transformação, o sistema de equações diferenciais torna-se um sistema de equações algébrico, possibilitando a resolução deste pelas regras formais da álgebra. A ideia geral da utilização da transformada de Laplace para a resolução de sistemas de EDO pode ser visualizada na Fig. 43.

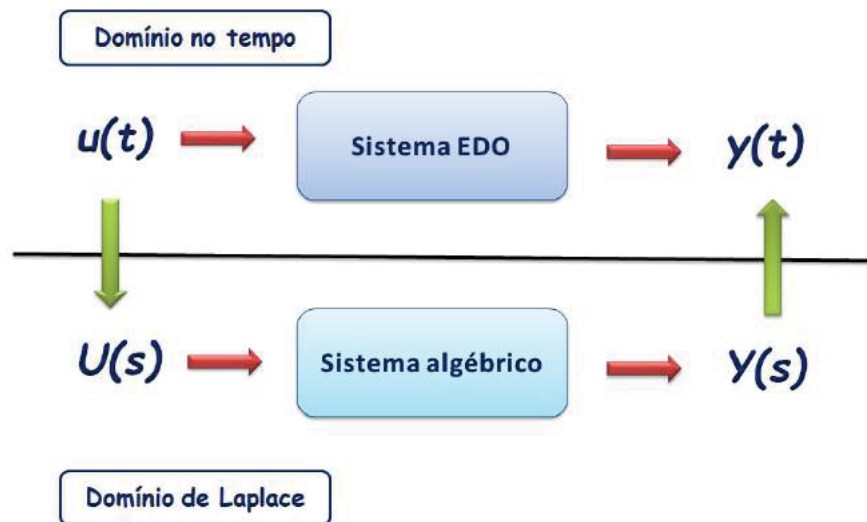


Figura 43 – Esquema para resolução de equações diferenciais utilizando a transformada de Laplace. Adaptado de <http://engineering.electrical-equipment.org/>. Acesso em março de 2017.

A transformada de Laplace pertence a família das transformadas integrais, as quais possuem a forma geral:

$$F(s) = \int_{\alpha}^{\beta} K(s,t)f(t)dt \quad (4.33)$$

onde f é uma função dada que se transforma em outra função F mediante a resolução da integral. A função F é denominada de transformada de f e K corresponde ao núcleo da transformação. A escolha adequada do núcleo K e dos limites α e β possibilitam simplificar drasticamente a resolução de uma equação diferencial linear (BOYCE; DIPRIMA, 1985). A transformada de Laplace de uma função $f(t)$ em $[0, \infty)$ é definida pela equação:

$$\mathcal{L}\{f(t)\} = \int_0^{\infty} e^{-st}f(t)dt = F(s) \quad (4.34)$$

O núcleo da transformada de Laplace corresponde a $K(s,t) = e^{-st}$, o que torna o método muito útil para a resolução de equações diferenciais lineares com coeficientes constantes pois estas apresentam soluções na forma de funções exponenciais.

A Tab. 7 resume os tipos de infusões e as respectivas expressões matemáticas necessárias para a simulação do modelo farmacocinético.

Tabela 7 – Tipos de infusões e expressão matemática equivalente

Regime de administração	Expressão matemática
Injeção (1 pulso) em $t = a$	$Dose(t = a) = dose \times \delta(t - a)$
Múltiplas injeções periódicas (trem de pulsos)	$Dose(t) = \sum_{i=1}^n dose_i \times \delta(t - t_i)$
Infusão constante	$Dose(t) = dose_i \times H(t - a_i)$
Múltiplas infusões $\{(t_1, t_{R_1}), (t_2, t_{R_2}), \dots\}$	$Dose(t) = \sum_{i=1}^n dose_i \times (H(t - t_i) - H(t - t_{R_i}))$

4.4 Farmacocinética baseada na fisiologia

Os modelos farmacocinéticos baseados em fisiologia ou "*physiologically-based pharmacokinetics models*" (PBPK), descrevem as concentrações de droga no sangue e em outros órgãos utilizando parâmetros fisiológicos tais como fluxo do sangue e volume do órgão bem como compartimentos representando diferentes tecidos e órgãos.

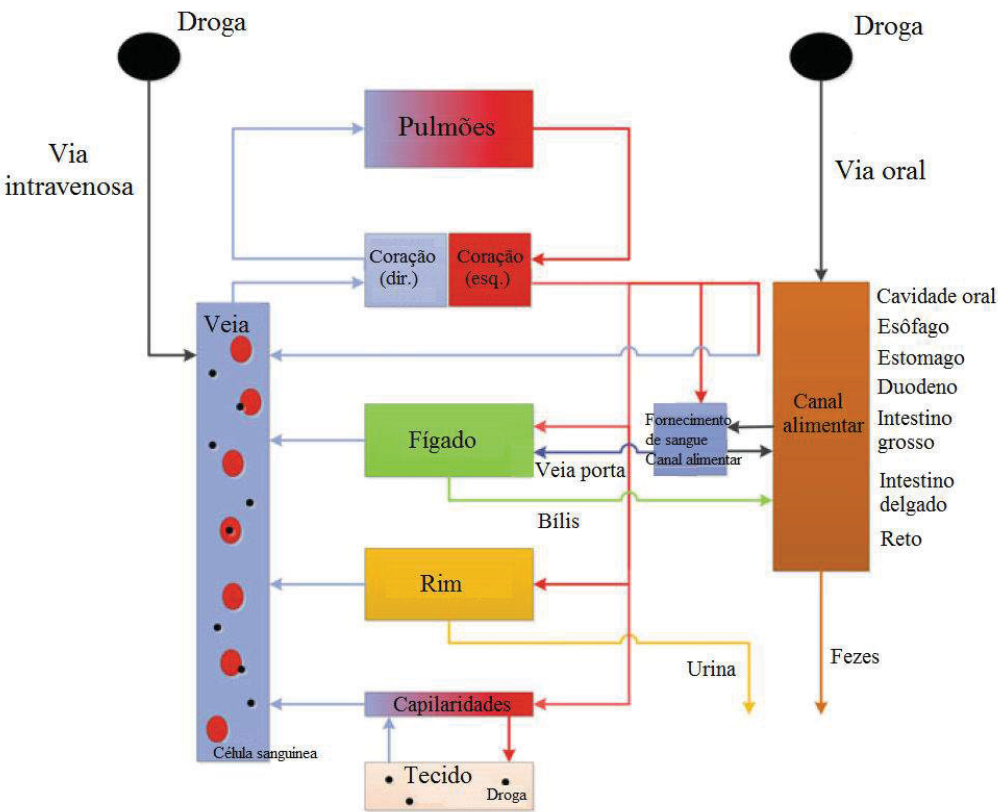


Figura 44 – Farmacocinética baseada na fisiologia. Órgãos principais envolvidos nos processos farmacocinéticos. Setas vermelhas e azuis indicam fluxo de sangue arterial e venoso, respectivamente. Drogas administradas por via oral entram na circulação sanguínea principalmente pela veia porta, ou seja, após absorção pelo trato gastrointestinal e primeira passagem pelo fígado. o fígado pode transportar a droga de volta para o trato gastrointestinal através da bílis. A droga pode ser ligada ao ou tomada por células sanguíneas vermelhas ou ligadas a outras proteínas de ligação ao plasma. A droga livre pode ser eliminada do corpo por excreção pela urina ou metabolismo no fígado. Fonte: (GIESCHKE; SERAFIN, 2013)

Conforme apresenta Gieschke e Serafin (2013), o coração (lado esquerdo) bombeia

sangue para o sistema arterial de onde supre cada órgão com um fluxo de sangue específico. Seguindo a absorção de nutrientes os órgãos liberam sangue no sistema venoso. O sangue coletado no sistema venoso é então transportado para o coração (lado direito) que bombeia o sangue para os pulmões onde ele é oxigenado e movido para o coração (lado esquerdo).

A via de administração do fármaco define a forma como ocorre o contato da droga com o organismo. Essa é escolhida considerando fatores como: a idade e as condições do paciente, a natureza e a quantidade da droga, o efeito local ou sistêmico e a rapidez com que se deseja a ação do medicamento (TRIPATHI, 2006). Basicamente pode-se agrupar tais vias em enterais, que passam pelo intestino e não necessitam de dispositivos auxiliares, e as parenterais, que não passam pelo trato gastro intestinal. A via enteral engloba as vias oral, sublingual e retal. A via parenteral inclui as vias intramuscular, intravenosa, intradérmica e subcutânea. Além destas vias de administração, existem também as vias ocular, nasal, auricular e vaginal, entre outras. Na administração por via parenteral descarta-se a interferência pelos alimentos ou sucos digestivos e o fármaco não passa pelo fígado. No entanto, necessitam de dispositivos auxiliares como agulhas e seringas mediante técnicas consideradas invasivas. As drogas administradas oralmente podem ser absorvidas em diferentes partes do trato gastrointestinal. Todas as outras partes do canal alimentar (principalmente estômago, duodeno, intestino grosso e delgado) transportam sangue (e drogas) no fígado através da veia aorta. Também existem transportadores nas células da mucosa da parede do intestino que pegam a droga do intestino e podem excretar a droga novamente para o intestino. Concentrações de droga relativamente altas são processadas pelo fígado durante a primeira passagem da droga. O fígado pode excretar a droga na bÍlis e depois para o duodeno. Portanto, a droga pode ser reabsorvida resultando em um ciclo enterohepático.

Os principais órgãos de eliminação de drogas são o fígado e os rins. O fígado com seu equipamento enzimático é o principal órgão metabolizador do corpo. Os rins filtram pequenas drogas e as excretam com a urina.

A Fig. 44 ilustra um compartimento de tecido representando qualquer órgão ou tecido implicado na resposta biológica de interesse. A absorção da droga pelo tecido pode ser limitada pela perfusão do sangue ou pela permeabilidade do tecido.

O compartimento de sangue venoso é importante como fonte padrão de amostras de sangue. As concentrações das drogas podem ser medidas no sangue, plasma (sangue sem células sanguíneas) ou sÉrum (plasma sem proteínas de coagulação).

4.4.1 Modelo para o Órgão

Na abordagem farmacocinética, o órgão pode ser representado como ilustra a Fig. 45. O fluxo de sangue Q transporta a droga do sistema arterial para o órgão a uma taxa $Q \cdot c_A$. A droga deixa o órgão a uma taxa $Q \cdot c_V$. O órgão é caracterizado pelo volume V e pelo coeficiente de partição R , que relaciona a concentração da droga no órgão com a concentração no sangue

venoso, ou seja, $R = c/c_V$.



Figura 45 – Modelo para o órgão utilizado na abordagem PBPK, onde c_A (c_V) é a concentração da droga no sistema arterial (venoso), Q é o fluxo de sangue através do órgão com volume V e coeficiente de partição R e c é a concentração da droga no órgão.

Em termos matemáticos, admitindo-se um balanço de massa pode-se escrever:

$$V \frac{dc}{dt} = Q \cdot \left(c_A - \frac{c}{R} \right); \quad c(0) = c_0 \quad (4.35)$$

A taxa de eliminação da droga pelo órgão é :

$$R_{elim} = Q \cdot (c_A - c_V) \quad (4.36)$$

Pode-se especificar a eficiência de eliminação da droga pela taxa de extração ER , considerando $ER = 0$ no caso de não haver eliminação e $ER = 1$ para eliminação completa, ou seja:

$$ER = \frac{c_A - c_V}{c_A} = 1 - \frac{c_V}{c_A} \quad (4.37)$$

A liberação no órgão é definida como a taxa de eliminação da droga no respectivo órgão com a concentração de droga de entrada:

$$CL = \frac{Q \cdot (c_A - c_V)}{c_A} = Q \cdot ER \quad (4.38)$$

A liberação da droga pelo órgão está relacionada com quantidades fisiológicas, como fluxo de sangue Q e a taxa de extração ER , que podem estar alteradas em situações de doenças.

A Fig. 46 ilustra um modelo PBPK básico com 2 órgãos, sendo que um deles inclui a eliminação da droga. O correspondente sistema de equações diferenciais para este modelo é apresentado na Eq. 4.39. O órgão 2 elimina a droga com uma taxa r_{out} que deve ser especificada em termos de c_2 , a concentração da droga no órgão 2, ou seja, $R_{out} = CL \cdot c_2$.

$$\begin{cases} V_b \cdot \frac{dc_b}{dt} = Q \cdot (c_A - c_V); & c_b = c_{b0} \\ V_1 \cdot \frac{dc_1}{dt} = Q_1 \cdot (c_A - c_{V1}); & c_1(0) = 0 \\ V_2 \cdot \frac{dc_2}{dt} = Q_2 \cdot (c_A - c_{V2}) - r_{out}; & c_2(0) = 0 \end{cases} \quad (4.39)$$

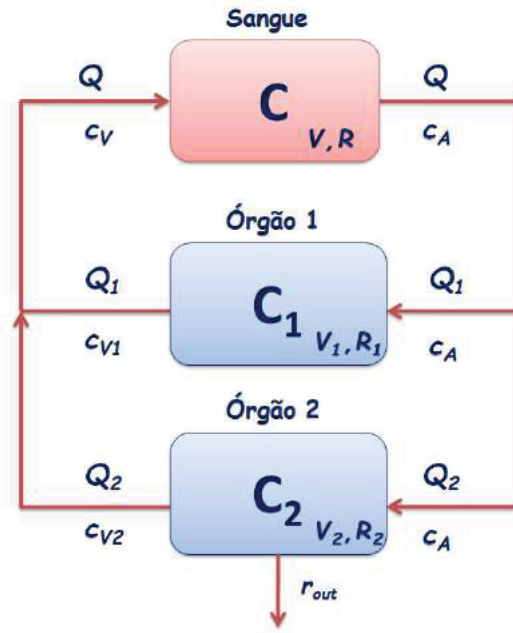


Figura 46 – Modelo PBPK com eliminação de droga, onde $c_A(c_{V1}, c_{V2}, c_V)$ é a concentração da droga no sistema arterial (venoso); Q, Q_1, Q_2 fluxo de sangue através dos órgãos com volume V_b, V_1, V_2 e coeficientes de partição R, R_1, R_2 , respectivamente; e c_b, c_1, c_2 são as concentrações da droga no sangue e órgãos e r_{out} é a taxa de eliminação da droga do órgão 2. Adaptado de [Gieschke e Serafin \(2013\)](#).

onde os parâmetros $Q, c_A, c_b, c_{V1}, c_{V2}, c_V$ são dados por:

$$\begin{cases} Q = Q_1 + Q_2 \\ c_A = c_b \\ c_{V1} = \frac{c_1}{R_1} \\ c_{V2} = \frac{c_2}{R_2} \\ c_V = \frac{Q_1 \cdot c_{V1} + Q_2 \cdot c_{V2}}{Q} \end{cases} \quad (4.40)$$

O resultado da implementação do modelo é ilustrada na Fig. 47, que apresenta a evolução temporal das concentrações de droga no sangue e em 2 órgãos com eliminação da droga ativa. O gráfico apresenta dois cenários distintos. Em um deles a eliminação da droga pelo órgão está ativa fazendo que a concentração desta tenda a zero se $t \rightarrow \infty$. No outro cenário, a eliminação da droga está bloqueada gerando concentrações diferentes de zero em regime permanente, o que torna o modelo pouco realista. Os parâmetros utilizados na simulação estão listados na Tabela 11. O modelo foi implementado em Matlab por [Gieschke e Serafin \(2013\)](#) e o sistema de equações diferenciais foi resolvido pelo método de Runge-Kuta.

Poucos autores utilizaram um modelo farmacológico associado a um modelo de remodelamento ósseo. Dentre eles pode-se citar o trabalho de [Scheiner et al. \(2014\)](#) que propõe um modelo matemático para o tratamento da osteoporose com o Denosumab. Conforme apresentado no [Capítulo 2](#), o denosumab é um medicamento utilizado para tratamento da osteoporose, que age bloqueando a interação do sistema RANK/RANKL (receptor ativador do fator nuclear κB

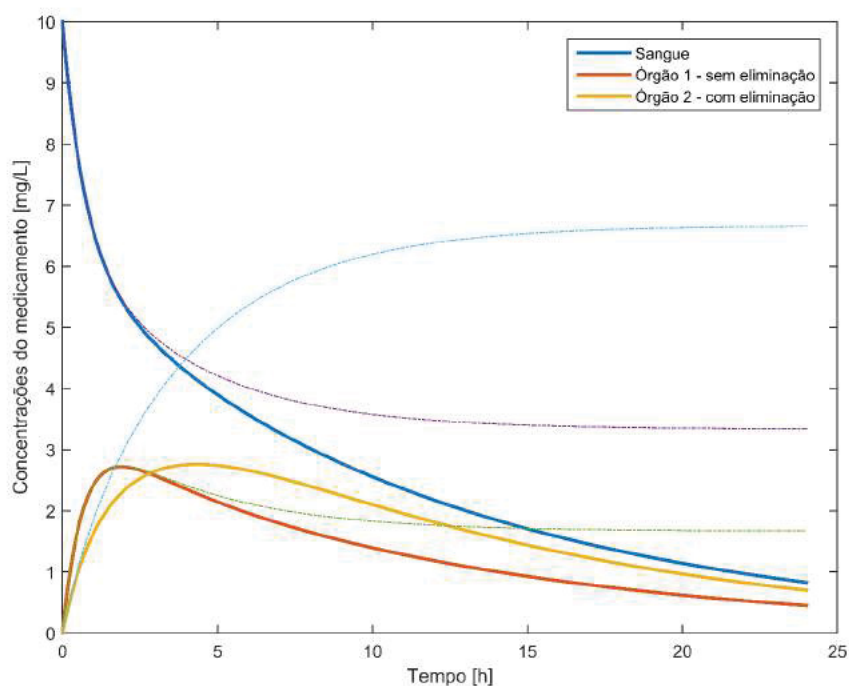


Figura 47 – Evolução temporal da concentração da droga no sangue e em 2 órgãos segundo o modelo PBPK com eliminação de droga. A figura apresenta dois cenários, sendo que em um deles a eliminação da droga está ativa e as concentrações tendem a zero (linhas cheias) e em outro a eliminação da droga é bloqueada resultando em concentrações não nulas no regime permanente (linhas finas). Fonte: [Gieschke e Serafin \(2013\)](#)

/receptor ativador do fator nuclear κB ligante) nas células da linhagem osteoclástica ([SZULC; BOUXSEIN, 2011](#)). Segundo os autores, um modelo farmacocinético é acoplado a um modelo farmacodinâmico do denosumab de modo a quantificar o efeito do medicamento no remodelamento ósseo. O modelo farmacodinâmico proposto incorpora a abordagem de micromecânica do contínuo com um modelo de populações de células ósseas. O modelo adotado é o de [Pivonka *et al.* \(2008\)](#), que considera os fatores bioquímicos que regulam o remodelamento ósseo (incluindo a parcela de denosumab).

No modelo de [Scheiner *et al.* \(2014\)](#), o medicamento contribui para a regulação da diferenciação dos osteoclastos através de uma função ativadora. Assim, o Denosumab compete com RANK (e OPG) como para a ligação com o RANKL. Uma maior concentração de denosumab representaria uma menor concentração do complexo RANKL-RANK. Um maior valor numérico da função ativadora representaria e uma menor população de osteoclastos precursores que se diferenciam em osteoclastos ativos.

Recentemente, [Hambli *et al.* \(2016\)](#) desenvolveram um modelo computacional descrevendo o efeito do tratamento com o denosumab no processo de remodelamento ósseo em um fêmur proximal, com base na variação da densidade de massa óssea deste femur. No referido modelo, o autor também incorpora uma lei dinâmica de populações celulares ósseas, adotando

Tabela 8 – Parâmetros utilizados na simulação. Extraídos de Gieschke e Serafin (2013)

Parâmetro	Símbolo	Valor
Fluxo no órgão 1	Q_1	2
Fluxo no órgão 2	Q_2	1
Volume de sangue	V_b	5
Volume no órgão 1	V_1	4
Volume no órgão 2	V_2	4
Coeficiente de partição órgão 1	R_1	0.5
Coeficiente de partição órgão 2	R_2	2
Liberação ^f	CL	1
Concentração inicial da droga no sangue	c_{b0}	10
Concentração inicial da droga no órgão 1	c_{10}	0
Concentração inicial da droga no órgão 2	c_{20}	0

^f A taxa de eliminação é proporcional a concentração da droga no órgão, ou seja, $r_{out} = CL \cdot c$.

a proposta de Komarova *et al.* (2003) que descreve as interações autócrinas e parácrinas entre osteoblastos e osteoclastos. Conforme salienta Hambli *et al.* (2016), o modelo de Komarova *et al.* (2003) é mais simples do que os modelos de Lemaire *et al.* (2004) e Pivonka *et al.* (2008), no entanto, apresenta uma quantidade bem menor de parâmetros que podem ser acessados com base em resultados experimentais.

Cabe salientar que as propostas de Scheiner *et al.* (2014) e de Hambli *et al.* (2016) utilizam o modelo farmacológico bicompartimental clássico para descrever a evolução temporal da concentração do medicamento, onde um compartimento representa o tecido subcutâneo e outro o plasma sanguíneo. Na proposta desta tese é desenvolvido um modelo farmacológico baseado em fisiologia, que também representa os tecidos ou órgãos com compartimentos, mas descreve a interconexão destes com informações físico-químicas, bioquímicas e fisiológicas pertinentes. Tal característica torna os modelos PBPK ferramentas adequadas para todos os tipos de extrapolações farmacocinéticas, permitindo a predição de eventos em humanos a partir da extrapolação de dados pré-clínicos *in vitro* ou de extrapolações intra-espécies de dados clínicos, conforme discute Nestorov (2003).

MAPEAMENTO EM IMAGENS TC E MODELO DE ELEMENTOS FINITOS

*Alice was beginning to get very tired of sitting by her sister on the bank,
and of having nothing to do: once or twice she had peeped into the book
her sister was reading, but it had no pictures or conversations in it,
'and what is the use of a book,' thought Alice 'without pictures or conversation?'*

Alice's adventures in the Wonderland, Lewis Carrol (1832-1898) ([CARROLL](#); [TENNIEL](#), 2017)

O modelamento de tecidos biológicos tem comumente envolvido a adoção de modelos materiais isotrópicos homogêneos com módulo de Young e coeficiente de Poisson constantes. Esta adoção tem sido muito útil considerando aspectos tais como a simplicidade da implementação computacional e sua consolidação teórica na comunidade científica. No entanto, no caso de ossos, por exemplo, muitos estudos ressaltam que este tecido apresenta propriedades físicas heterogêneas, comportamento anisotrópico e uma dependência da densidade do tecido com a idade ([DOBLARÉ](#); [GARCIA](#), 2002).

Por outro lado, a adoção de modelos de elementos finitos individualizados (subject-specific FE models, em inglês) vem aumentando entre os pesquisadores ([SCHILEO et al.](#), 2008a; [SCHILEO et al.](#), 2007; [VICECONTI et al.](#), 2004), visto que estes permitem acessar os estados de tensão/deformação e o risco de fratura em pacientes considerando suas especificidades individuais. Nestes modelos tanto a geometria quanto as propriedades materiais são individualizadas, resgatando-se tais características de imagens médicas, tais como as provenientes de tomografia computadorizada.

O método utilizado para o escaneamento no exame de tomografia computadorizada (TC) apresenta características importantes para a análise estrutural biomecânica: o método é acurado, o teste é não invasivo e indolor. Tais aspectos permitem a aquisição de imagens com alta qualidade de qualquer parte do corpo humano, incluindo estruturas muito pequenas como, por exemplo,

detalhes do cérebro humano. A exposição do paciente à radiação, no entanto, exige que medidas de proteção sejam implementadas buscando minimizar os possíveis danos a saúde.

Os números TC ou intensidade dos pixels da imagem (16 bits) são representados por unidades Hounsfield (HU). A escala HU é uma transformação linear da medida do coeficiente de atenuação linear original para outra na qual a densidade radiológica da água destilada em condições normais de temperatura e pressão (CNTP) é 0 HU e a densidade radiológica do ar é -1000 HU. Os números HU podem ser relacionados com uma densidade aparente mediante o uso de calibradores de hidroxiapatita e uma interpolação linear. Na literatura há várias relações experimentais disponíveis entre os números CT, as densidades aparente e de cinza e os módulos de elasticidade (CARTER; HAYES, 1977; MORGAN; BAYRAKTAR; KEAVENY, 2003; SNYDER; SCHNEIDER, 1991; KANEKO *et al.*, 2004; KELLER, 1994). Deste modo, as propriedades materiais isotrópicas não homogêneas acessadas de imagens médicas podem ser mapeadas e posteriormente serem exportadas para o modelo de elementos finitos.

Neste capítulo, um procedimento para mapear os valores em escala de tons de cinza acessados de imagens TC foi implementado. Estes valores em escala de cinzas são relacionados às densidades de cinza ósseas ("*bone ash densities*", em inglês) e convertidos em módulos de elasticidade locais através de relações experimentais disponíveis na literatura. As propriedades materiais locais são então exportadas para o modelo de elementos finitos. Mapeamentos similares de propriedades acessadas de imagens tomográficas foram desenvolvidos por programas tais como IA-FEmesh e Bonemat (TADDEI; PANCANTI; VICECONTI, 2004). Entretanto, nestes programas o mapeamento das propriedades materiais exige a equivalência geométrica e de coordenadas de referência entre as imagens e o modelo de elementos finitos gerado, o que não se aplica ao caso em estudo devido ao reposicionamento dos fragmentos no processo de reconstrução do osso fraturado.

A reconstrução numérica do fêmur foi realizada preservando-se, portanto, a informação dos pixels acessados das imagens de tomografia. Ao resgatar as informações geométricas e materiais do paciente e exportá-las para o modelo de elementos finitos, a análise estrutural passa a considerar as especificidades do caso em estudo, tornando esta análise mais realista e adequada ao contexto de modelos subject-specific. Os passos para reconstrução do fêmur envolvem técnicas de processamento de imagens tais como segmentação, definição de contorno, rotulagem de componentes conectados e registro.

5.1 Tomografia computadorizada

O exame de tomografia computadorizada baseia-se fisicamente na interação da radiação com a matéria ((DYSON, 1993) apud (ARGENTA, 2011)) que atenua a intensidade de radiação conforme o material em estudo. A atenuação da energia das radiações ocorre aproximadamente de maneira exponencial em função da espessura do material absorvedor e do tipo de material.

Quanto maior a espessura do material menor será a energia de radiação que consegue atravessá-lo. O aumento da energia dos fótons da radiação incidente também aumenta a sua capacidade de penetração, ainda que aumente a probabilidade de ocorrência de interações, pois a radiação se propaga por uma distância maior (ARGENTA, 2011).

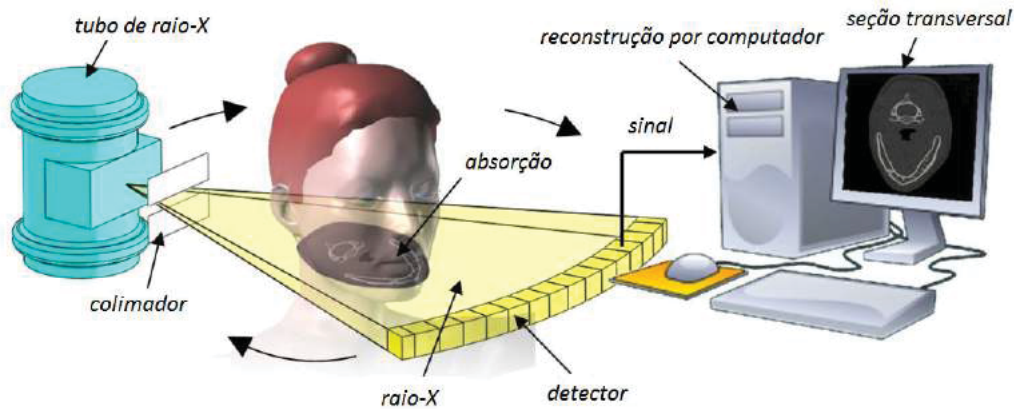


Figura 48 – Tomografia computadorizada. Fonte: Technology (2016).

A atenuação dos fótons ou da radiação pode ser modelada pela equação exponencial:

$$I = I_0 e^{-\mu \Delta x} \quad (5.1a)$$

$$I = I_0 e^{-\sum_{i=1}^n \mu_i \Delta x} \quad (5.1b)$$

$$I = I_0 e^{-\int_0^D \mu_x dx} \quad (5.1c)$$

onde I_0 é a intensidade da radiação incidente, I é a intensidade da radiação que emerge do material, b é a espessura do material absorvedor e μ é o coeficiente de atenuação linear total e está relacionado à probabilidade dos fótons serem absorvidos. A Fig. 49 ilustra o comportamento dos fótons de raio X com energia 80 keV em função da espessura de um material com coeficiente de atenuação linear de 1cm^{-1} .

A tomografia computadorizada foi introduzida no ano de 1970, e fornece uma sequência de imagens 2D de raio x que correspondem a cortes no tecido analisado. Estas fatias de imagens tem uma espessura conhecida e portanto, o conjunto de imagens geradas compõem o volume de tecido. As imagens de TC oferecem diversas vantagens em relação à técnicas de imagens 2D (BURR; ALLEN, 2013), tais como:

1. Os escaneamentos podem ser utilizados para acessar a geometria do osso
2. A resolução das imagens é suficiente para diferenciar as regiões de osso cortical e trabecular.

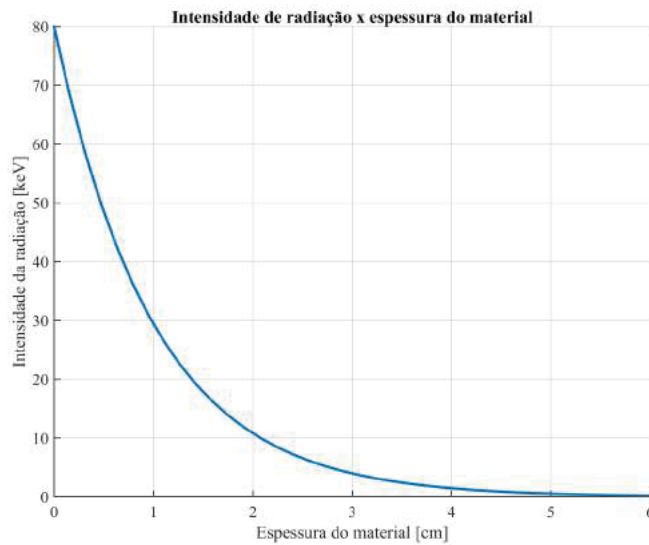


Figura 49 – Atenuação de raios X por uma placa de chumbo em função da espessura. Fonte: Elaborada pelo autor.

3. As imagens não estão sujeitas a superimposição de objetos tais como as costelas sobre a vértebra torácica
4. As imagens permitem acessar tanto tecidos duros quanto tecidos moles.
5. Vários estudos tem apontado a habilidade superior dos escaneamentos TC em relação ao raio-x de dupla energia (DXA) para o acesso do risco de fratura, tanto para a vértebra quanto para o fêmur proximal.

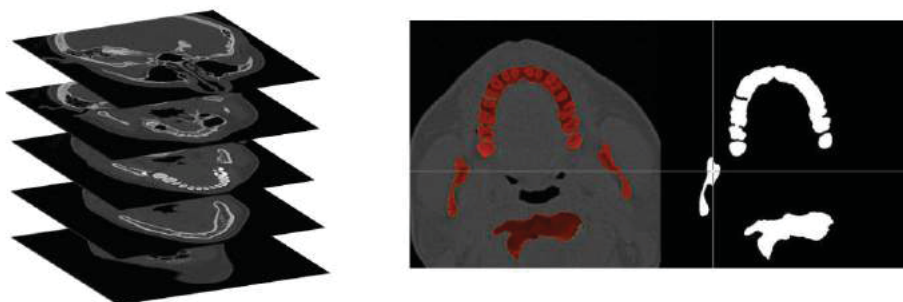


Figura 50 – Segmentação da imagem. Fonte: [Technology \(2016\)](#).

Equipamentos clínicos de TC para corpo inteiro têm tipicamente um tamanho de pixel plano de 200 a 500 μm e espessura de fatias em torno de 1 milímetro. Unidades de TC menores projetadas para acessar regiões periféricas tais como tíbia distal ou radial apresentam um tamanho de pixel plano típico de 100 a 300 μm com espessura de fatia de aproximadamente 1 mm, ver Fig. 48.

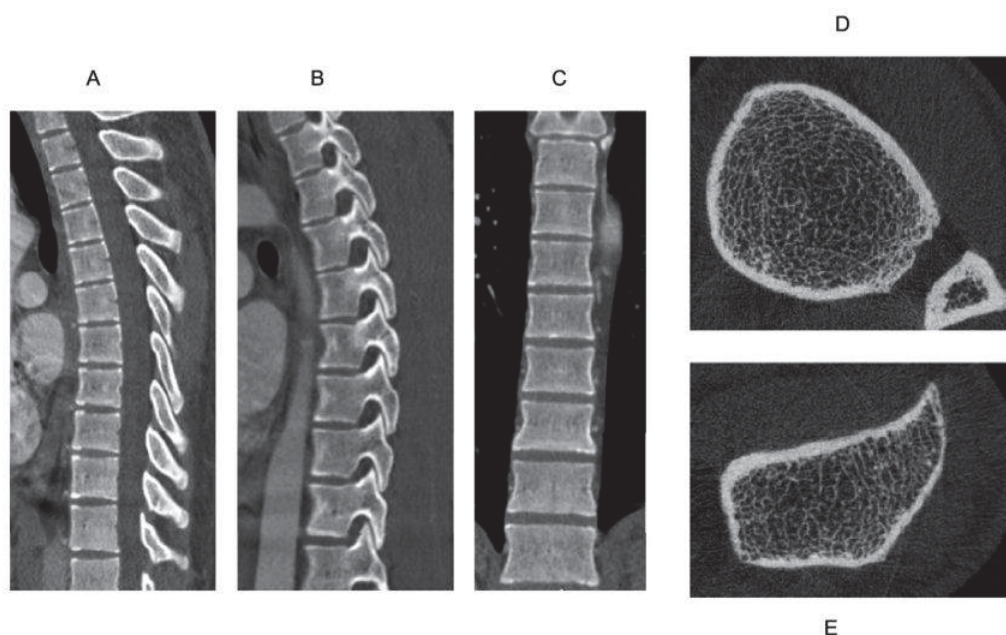


Figura 51 – Escaneamentos de TC podem ser utilizados para se obter densidade volumétrica e parâmetros geométricos da vértebra (A, sagital; B, parassagital; C, frontal) e locais periféricos (D, tíbia distal; E, radio distal). Regiões periféricas podem ser escaneadas com resolução mais alta para permitir a visualização de trabéculas individuais. Fontes: Fig. A-C [Anderson \(2010\)](#). Fig. D e E [Bauer e Link \(2009\)](#)

Máquinas de corpo inteiro multidetectores de nova geração são capazes de acessar tamanho de pixel planos de aproximadamente 250 micrômetros e fatias de espessura de 300 micrômetros. Máquinas periféricas de alta resolução podem acessar tamanho de pixel plano menor do que 100 micrômetros.

Por outro lado, a maior limitação da TC é a exposição à radiação. A quantidade de exposição de radiação depende de vários fatores incluindo a duração do escaneamento que depende da resolução e número de fatias e especificidades da máquina. A exposição à radiação de um TC central típico pode se aproximar de 10 mSv, o que equivale a 3 a 4 anos de exposição à radiação natural ou de fundo ("*background*") e é aproximadamente 15 vezes mais alta do que uma radiografia típica ([BURR; ALLEN, 2013](#)).

Dois conceitos importantes relacionados às imagens TC são resolução e efeito de volume parcial. A resolução informa o quanto dois objetos que estejam próximos podem ainda ser diferenciados. Comumente a resolução é reportada como uma resolução nominal que é definida como tamanho de voxel linear usado para mostrar a imagem.

Um voxel¹ representa um valor em uma grade regular no espaço 3D, conforme ilustram

¹ A palavra voxel é baseada em uma contração de vox ("volume") e el (para "elemento"); formações semelhantes com el para "elemento" incluem as palavras pixel e texel. Um voxel representa uma única amostra, ou ponto de dados, em uma grade tridimensional espaçada regularmente. Esse ponto de dados pode consistir em uma única peça de dados, como uma opacidade ou várias partes de dados, como uma cor, além da opacidade. Um voxel representa apenas um único ponto nesta grade, não um volume; O

as Fig. 53 e 54. O valor de um voxel pode representar várias propriedades sendo frequentemente utilizados na visualização e análise de dados médicos e científicos. Algumas telas volumétricas usam voxels para descrever sua resolução. Por exemplo, um monitor pode mostrar $512 \times 512 \times 512$ voxels. Na tomografia computadorizada, os valores são unidades de Hounsfield, dando a atenuação do material aos raios X, conforme ilustra a Fig. 52.

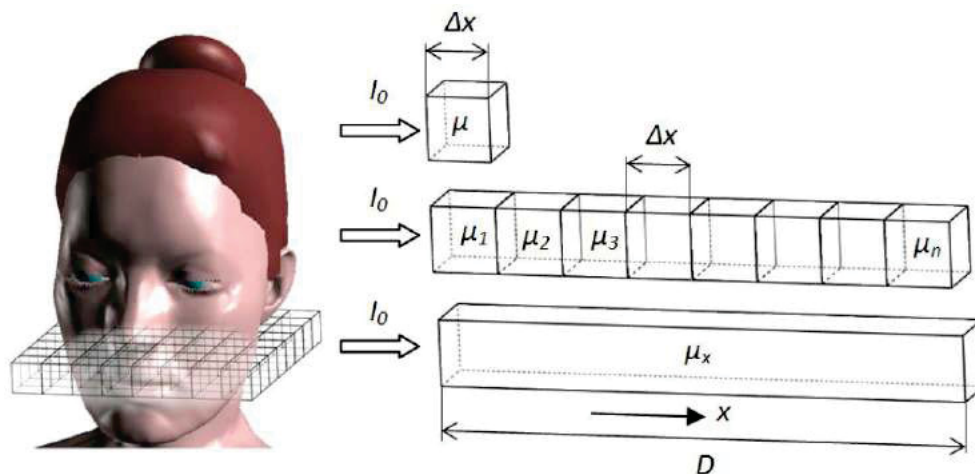


Figura 52 – Atenuação de raios X e voxels. Fonte: Technology (2016).

Tal como acontece com os pixels de um mapa de bits, os próprios voxels não têm normalmente a sua posição (as suas coordenadas) explicitamente codificada juntamente com os respectivos valores. Em vez disso, a posição de um voxel é inferida com base na sua posição em relação a outros voxels (isto é, a sua posição na estrutura de dados que constitui uma única imagem volumétrica). Em contraste com pixels e voxels, pontos e polígonos são frequentemente explicitamente representados pelas coordenadas de seus vértices. Uma consequência direta desta diferença é que os polígonos são capazes de representar eficientemente estruturas 3D simples com lotes de espaço vazio ou homoganeamente cheio, enquanto os voxels são bons em representar regularmente amostrados espaços que são preenchidos de forma não homogênea.

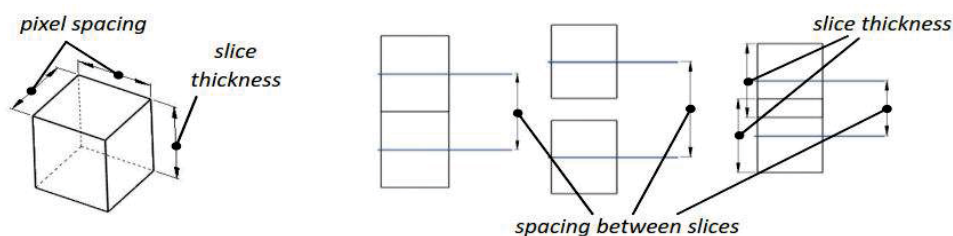


Figura 53 – Voxels. Fonte: Technology (2016).

O tamanho de pixel no entanto, é geralmente relatado em substituição a resolução, ver Fig. 55. Apesar do tamanho de pixel ser equivalente a resolução nominal o pós processamento de

espaço entre cada voxel não é representado em um conjunto de dados baseado em voxel. Dependendo do tipo de dados e da utilização pretendida para o conjunto de dados, esta informação em falta pode ser reconstruída e / ou aproximada, através de interpolação (WIKIPÉDIA, 2016).

imagens pode resultar em uma imagem que tenha um grande número de pixels e uma resolução pobre. Toma-se por exemplo, um escaneamento de alta resolução de um osso usando um tamanho de pixel $12\ \mu\text{m}$. A reconstrução desta imagem usando o tamanho de pixel escaneado produz uma imagem com resolução nominal de $12 \times 12 \times 12\ \mu\text{m}^3$. Entretanto, se os escaneamentos originais são reconstruídos com tamanho de pixel maiores o que pode ser feito por várias razões inclusive a redução do tamanho do arquivo escaneado total para aplicações tais como o modelamento 3D, a resolução nominal pode tornar-se incrivelmente grande. Neste caso, registrar o tamanho de pixel pode ser enganoso. Apesar do ideal ser escanear na máxima resolução possível de uma dada máquina, limitações como o tempo de escaneamento e a exposição à radiação limitam a resolução que é aceitável para um dado escaneamento (BURR; ALLEN, 2013).

Outro importante conceito relacionado ao tamanho de pixel, e relevante para as imagens de TC é a média de volume parcial. Esta ocorre quando um pixel particular contém tecidos de duas ou mais densidades diferentes e, portanto, atribui-se ao voxel um valor médio. Tamanhos de pixel menores minimizam os efeitos de volume parcial mas não são capazes de eliminá-lo.

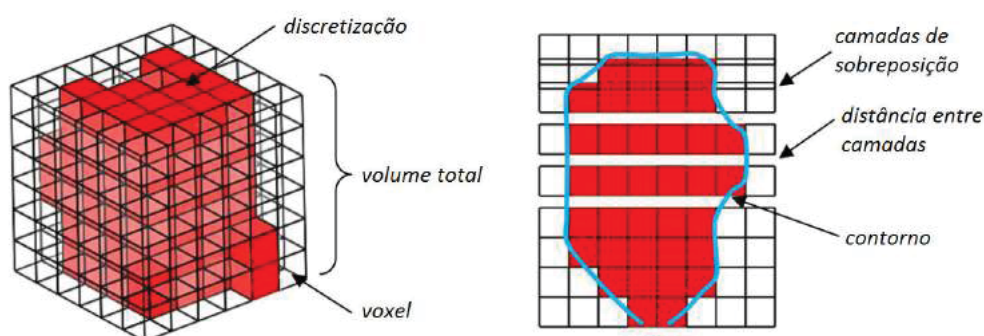


Figura 54 – Voxel e fatia. Fonte: Adaptado de Technology (2016).

Os locais principais de análises por TC incluem a vértebra (lombar principalmente), fêmur proximal, rádio e tibia. Com dados do TC são geradas as unidades hounsfield (HU), uma unidade de medida padrão para a densidade radiológica que descreve o coeficiente de atenuação linear do raio x. O HU da água calibrador padrão é 0 e o HU da matriz óssea se aproxima de 1000.

Usando calibradores de hidroxapatita ("phantoms") cuja densidade é conhecida, pode-se estabelecer relações que permitam converter os dados HU provenientes de imagens TC em valores de densidade de massa óssea (BMD) fornecidos em $[\text{mg}/\text{cm}^2]$.

As imagens de TC permitem gerar dados tanto de densidade quanto de geometria. De um modo similar ao DXA, a análise TC envolve a identificação da área do osso e BMC com cálculo da densidade do osso. Como o TC tem uma maior resolução que o DXA, este pode fornecer um quadro mais fiel de medida da área, uma vez que as imagens têm espessura conhecida, uma densidade volumétrica também pode ser obtida. A alta resolução da tomografia computadorizada também permite uma avaliação mais detalhada da interface entre o córtex e regiões do osso

trabecular, o que permite que esses compartimentos sejam delineados (manualmente ou usando algoritmos de segmentação) distinguindo-se as regiões de osso cortical e de trabecular.

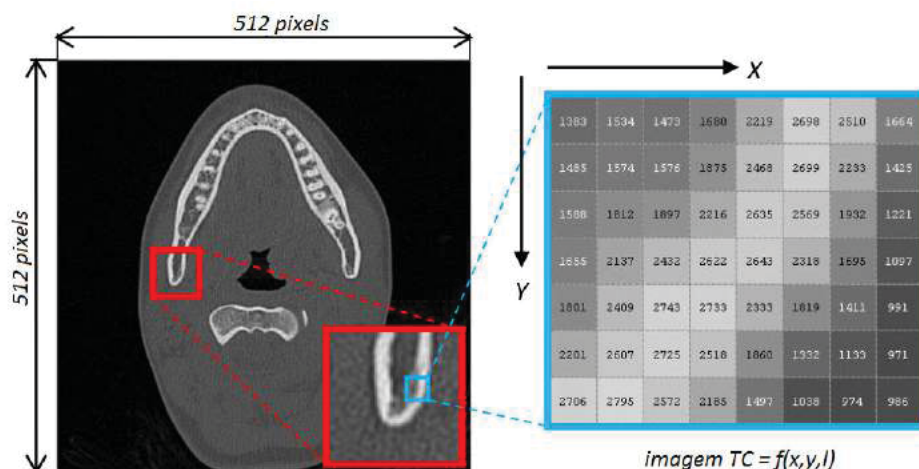


Figura 55 – Imagem TC de 16 bits e os números TC correspondentes a escala de cinza dos pixels da imagem. Fonte: [Technology \(2016\)](#).

Com exceção das máquinas TC periféricas de alta resolução (com tamanho de pixel $< 100\mu m$), os escaneadores de TC clínicos não são capazes de visualizar trabéculas individuais e não fornecem dados acerca da arquitetura óssea. Além disso, os valores de densidade para osso trabecular representam uma densidade composta de osso trabecular e medula. Aproximadamente um terço ou um quarto da região trabecular contém efetivamente osso, o que explica a grande diferença de BMD volumétrica do osso cortical, na faixa de $1000 - 1200 mg/cm^3$, comparada aos valores do osso trabecular, próximos a $300 mg/cm^3$. A espessura do cortical pode ser acessada em regiões onde é maior do que o tamanho do pixel tais como a diáfise da tíbia e rádio. O acesso quantitativo da área muscular também pode ser obtido usando o escaneamento TC.

Os equipamentos de micro TC produzem tipicamente escaneamentos com tamanho de pixel da faixa de 1 a $30 \mu m$. Isto oferece resolução suficiente para detectar com precisão estruturas trabeculares individuais em pequenos roedores, tais como ratos e camundongos, assim como espécies maiores. Os escaneamentos de alta resolução na escala nanométrica podem ser obtidos com equipamentos nano-TC e sincrotron-TC. Conforme diversos parâmetros tais como a máquina específica, tamanho da região escaneada, tamanho do pixel e passo de rotação, o tempo de escaneamento comumente fica entre 5 minutos a 31 minutos para uma dada região óssea.

A microarquitetura do osso trabecular e a geometria do cortical são os parâmetros chave acessados pelo micro TC. O tecido identificado como osso é acessado para a obtenção de parâmetros arquiteturais tais como número de trabéculas, espessura trabecular e separação trabecular.

O acesso por micro-TC do osso cortical pode prover dados da geometria do osso cortical tais como áreas do osso, espessura cortical e momento de inércia transversal. Usando calibra-

dores de hidroxiapatita, a DMO volumétrica pode também ser calculada nas regiões cortical e trabecular.

A atenuação de raios X, ou densidade radiológica, representada por cada voxel num volume de interesse é expressa por um número de TC. A escala dos números de TC é específica para cada tipo de equipamento e varia de acordo com fatores técnicos. Para sistemas de concepção recente, a faixa de números TC disponíveis é geralmente de gama disponível de números de CT é geralmente entre 2^{12} (4048) e 2^{16} (65.536) para aquisições de 12 bits e 16 bits, respectivamente.

Os números TC correspondem a valores de tons de cinza (níveis de cinza, tons de cinza), quando o conjunto de dados volumétricos é renderizado em imagens exibidas em monitores. O número de tons de cinza disponíveis que os monitores de computador padrão podem processar é limitado a 256 (8 bits), de acordo com o grupo de padrões de vídeo *Video Graphics Array* (VGA). Monitores utilizados na medicina são capazes de processar sinais de até 12 bits. No entanto, o número de tons de cinza que eles podem exibir simultaneamente é em geral menor do que 4096. Há diretrizes de calibração de monitores para o padrão DICOM de modo a fornecer reações de luminância de tons de cinza ótimas e repetitivas para monitores (conhecida como função de exibição de tons de cinza ou *Grayscale Standard Display Function* (GSDF)).

O formato universal *Digital Imaging and Communication in Medicine* (DICOM INTERNATIONAL) foi criado para padronizar os dados de tomografia computadorizada ou ressonância magnética tornando-os transferíveis entre fabricantes de dispositivos processadores de imagem. Este formato contém todas as informações importantes para um gerenciamento em rede de estudos de caso clínicos, simplificando a comunicação com outros locais que possuam estações de trabalho de fabricantes diferentes. Partes de cada arquivo DICOM são metadados, que contêm informações importantes sobre o paciente (número de identificação, nome, idade, tempo de CT, nome do radiologista, etc.) e a imagem (o tamanho de voxel, a posição de cada corte, a intensidade de voxels e profundidade de cor, etc.). As informações contidas no arquivo DICOM são fundamentais para a modelagem geométrica e material. Na interpretação dos tecidos duros e moles nas segmentações de imagem necessárias para a renderização volumétrica e fabricação de modelos geométricos e materiais, e para a determinação da densidade óssea, os números de TC (determinados pelos coeficientes de atenuação lineares de vários tecidos) devem representar preferencialmente a densidade radiológica física absoluta dos tecidos.

Para um material arbitrário X, com coeficiente de atenuação linear μ_x , o valor HU é dado por:

$$HU = 1000 \frac{\mu_x - \mu_{agua}}{\mu_{agua} - \mu_{ar}} \quad (5.2)$$

onde HU é o número de Hounsfield, $\mu_{agua} = 2,2262 \cdot 10^{-1} \text{cm}^{-1}$ o valor do coeficiente de atenuação da água, $\mu_{ar} = 2,2 \cdot 10^{-4} \text{cm}^{-1}$ o coeficiente de atenuação do ar e μ_x o coeficiente de atenuação mensurado pelo detector para o correspondente pixel. A Tab. 10, elaborada a partir

Tabela 9 – Valores típicos de HU para alguns tecidos. Fonte: (WIKIPÉDIA, 2015)

Tecido	Unidades Hounsfield (HU)	Observações
Ar	−1000	No vácuo
Pulmão	−500	
Gordura	−100 a −50	Destilada, nas CNTP
Água	0	
Fluido cérebro-espinhal	+15	
Rim	+30	
Sangue	+30 a +45	
Músculo	+10 a +40	
Massa cinzenta	+37 a +45	
Massa branca	+20 a +30	
Fígado	+40 a +60	
Tecidos moles, contraste	+100 a +300	
Osso	+700 a +3000	

de tabelas da National Institute of Standards and Technology (NIST) (NIST, 2017; ARGENTA, 2011), apresenta alguns valores de μ (em cm^{-1}) para materiais com distintas energias de fótons.

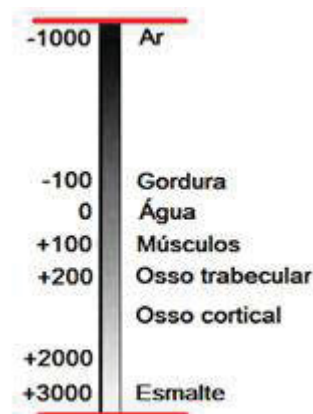


Figura 56 – Escala de cinza e HU. Imagem meramente ilustrativa. Fonte: Technology (2016).

5.2 O método de elementos finitos

O método dos elementos finitos (MEF) é uma técnica numérica para a resolução de problemas descritos por equações diferenciais parciais ou que podem ser formulados com a minimização de um funcional. A técnica é muito conveniente para o estudo e análise de fenômenos físicos complexos, particularmente aqueles que exibem não-linearidades na geometria e/ou no comportamento do material. Tais problemas constituem a maioria das situações do "mundo real" e, em geral, não possibilitam o tratamento analítico. Problemas estruturais, térmicos, elétricos, magnéticos, acústicos, acoplados, entre outros, são exemplos de aplicações do método. O MEF superou algumas limitações de outras técnicas numéricas aproximadas como os métodos

Tabela 10 – Valores de μ (em cm^{-1}) para materiais com distintas energias de fótons. Elaborada a partir de tabelas da National Institute of Standards and Technology (NIST) de coeficientes de atenuação de massa de raios X (NIST, 2017; ARGENTA, 2011).

Material	40keV	60keV	80keV	100keV
Gordura	0,228	0,188	0,171	0,160
Água	0,268	0,206	0,184	0,171
Osso cortical	1,280	0,604	0,428	0,356
Alumínio	1,535	0,750	0,545	0,460
Titânio	10.050	3.480	1.840	1.235

de Rayleigh-Ritz, Galerkin, diferenças finitas e resíduos ponderados. Nesses muitas vezes era difícil tanto obter funções aproximadoras com condições de contorno irregulares quanto avaliar se tais funções tendem à solução exata (ASSAN, 2003).

A idéia fundamental do MEF é que qualquer quantidade contínua tal como o deslocamento, a temperatura, a pressão, pode ser aproximada por um modelo discreto composto por funções contínuas definidas em subdomínios finitos (BAHIA, 2005). Nessa perspectiva, domínios contínuos (geometrias) são decompostos em regiões conectadas e discretas, chamadas de elementos finitos. A resposta do domínio completo sujeito à condições de contorno é obtida resolvendo-se um conjunto de equações no nível do elemento, dadas as condições de compatibilidade cinemática. Em outras palavras, o MEF fornece uma solução numérica aproximada de um problema de valor de contorno descrito por uma equação diferencial, resolvendo-se um sistema de equações algébrico. A Fig. 57 fornece uma idéia global do procedimento, listando as equações governantes (na forma diferencial) para alguns fenômenos físicos comuns no caso unidimensional.

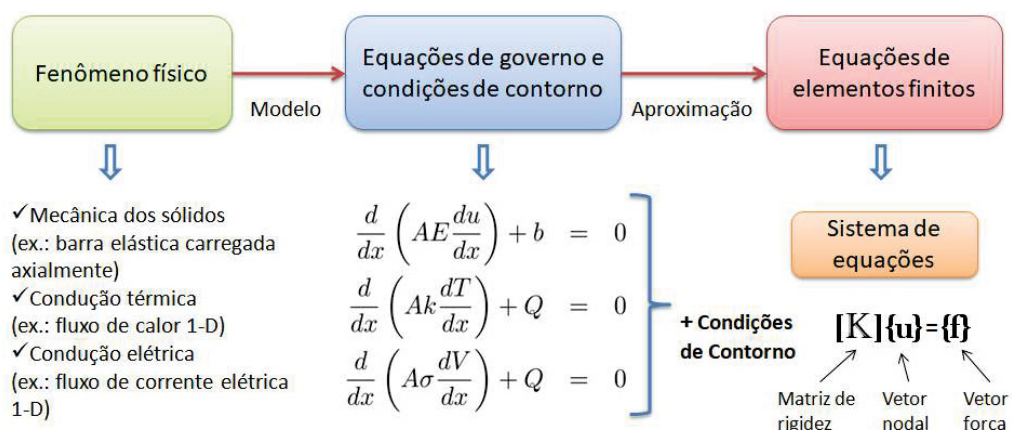


Figura 57 – Sequência básica no método de elementos finitos. Fonte: Adaptado de University of Cambridge (2019).

Os conceitos de nós, elementos, graus de liberdade e condições de contorno são fundamentais para a análise por elementos finitos. Ao discretizar um domínio (ou região geométrica), esse é decomposto em uma série de elementos discretos (finitos). A Fig. 58 mostra a geometria

de um femur discretizado. Os elementos da malha se adaptam à geometria oferecendo uma boa aproximação da mesma. A discretização do femur foi realizada com elementos tetraédricos de 4 nós. Os elementos adjacentes são conectados uns aos outros nos nós. Um nó representa um ponto no espaço cartesiano, onde os graus de liberdade são também definidos. Na análise de elementos finitos, um grau de liberdade pode assumir muitas formas de acordo com o tipo de análise. Em uma análise estrutural, por exemplo, os graus de liberdade são os deslocamentos nodais (u_x , u_y e u_z), enquanto que em uma análise térmica o grau de liberdade é a temperatura (T). Essas variáveis de campo são calculadas em cada nó considerando a equação governante. Os valores das variáveis de campo entre os nós e dentro dos elementos são interpolados pelos valores nodais de uma função de aproximação ϕ na fronteira da região, usando funções de interpolação, também chamadas de funções de forma ou base. A continuidade da função de aproximação ϕ entre os elementos é mantida na montagem.

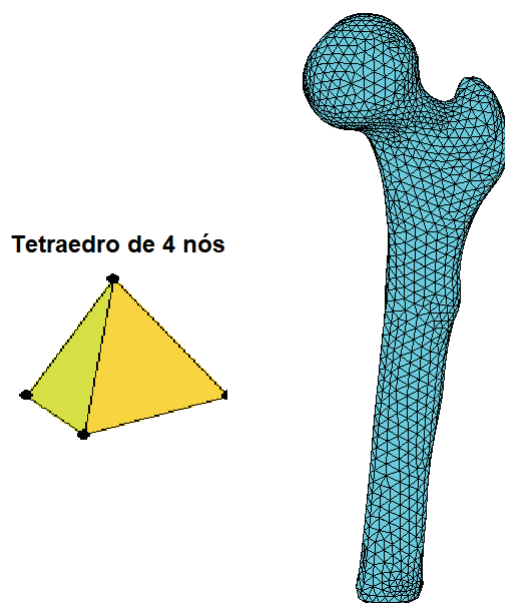


Figura 58 – Discretização com elementos finitos tetraédricos de 4 nós. Fonte: Elaborado pelo autor.

Em relação aos tipos de elementos finitos, existem diversas opções de acordo com a geometria a ser discretizada. A Fig. 59 ilustra os elementos finitos mais comuns. Alguns deles possuem nós intermediários aos nós dos vértices. As bordas desses elementos de “ordem mais alta” podem, portanto, se curvar, o que os torna adequados para capturar formas geométricas complexas. Nessas situações, os elementos permitem que a solução entre os nós varie de modo não linear, o que é uma característica conveniente quando as variáveis de campo mudam rapidamente.

As condições de contorno são valores especificados das variáveis de campo (ou suas derivadas) nas fronteiras geométricas. Basicamente, elas se enquadram em três tipos:

- condições de Dirichlet: quando se prescrevem valores da variável dependente que está

sendo buscada;

- condições de Neumann: quando se prescreve um fluxo, ou gradiente da variável dependente;
- condições de Robin: uma combinação das duas anteriores, onde uma relação entre a variável e seu gradiente é prescrita.

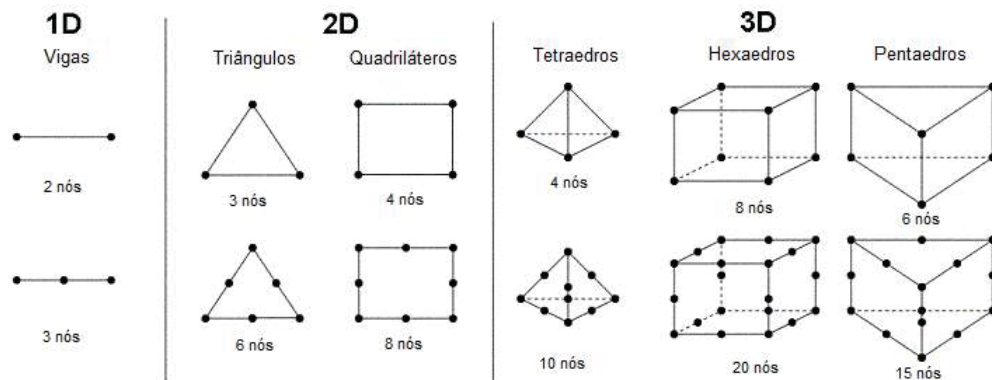


Figura 59 – Tipos mais comuns de elementos finitos. Fonte: Elaborado pelo autor.

De modo resumido, os principais passos de um procedimento típico do MEF envolve (COOK *et al.*, 2007):

1. Discretizar o domínio: uma região de solução (domínio) é dividida em elementos finitos conectados nos nós. Devido a grande quantidade de dados, a malha de elementos finitos é normalmente gerada por um programa pré-processador. A descrição de uma malha consiste em várias matrizes, sendo as principais a de coordenadas nodais e a de conectividades dos elementos.
2. Determinar funções de interpolação: as funções de interpolação são usadas para interpolar as variáveis de campo sobre o elemento. Normalmente, são utilizados polinômios para este fim. O grau do polinômio depende do número de nós do elemento. As funções de interpolação são comumente chamadas de funções de forma, uma vez que também são usadas para a definição da forma do elemento.
3. Calcular as matrizes de rigidez e vetores de força dos elementos: a equação matricial para o elemento finito é estabelecida e relaciona os valores nodais da função desconhecida aos parâmetros conhecidos. Para esta finalidade, diferentes abordagens podem ser usadas como o método de Galerkin e a abordagem variacional.
4. Montagem das equações dos elementos na equação do equilíbrio global: as equações dos elementos (locais) usados na discretização são combinadas de modo sistemático para

compor o sistema global. As conectividades de elementos são usadas no processo de montagem. Antes da solução, as condições de contorno (que não são contabilizadas nas equações dos elementos) devem ser impostas. A equação de equilíbrio global é expressa na forma matricial $[K]\vec{u} = \vec{f}$ em que $[K]$ é a matriz de rigidez global, \vec{u} é o vetor de deslocamentos nodais e \vec{f} é o vetor de forças nodais para a estrutura completa.

5. Resolver o sistema de equações globais: o sistema de equações globais de elementos finitos é esparso, simétrico e positivo. Métodos diretos e iterativos podem ser usados para encontrar a solução, dada em valores nodais da função procurada.
6. Calcular tensões e deformações elementares: a partir dos deslocamentos nodais conhecidos \vec{u} , se necessário, as tensões e deformações dos elementos podem ser calculadas usando as equações derivadas da teoria da elasticidade linear. Enquanto a função de resultado primário (deslocamentos) é contínua, suas derivadas (deformações e tensões) têm descontinuidades nas fronteiras do elemento
7. Visualização dos resultados: esta é a etapa de pós-processamento que envolve, em geral, o uso de programas específicos com recursos que otimizam a visualização e a avaliação dos resultados numéricos. Dentre os recursos, pode-se citar a possibilidade de realizar cortes, fatiamentos, translações e rotações, agrupamentos (*thresholding*), animações, gráficos, tabelas, histogramas, entre outros.

A Fig. 60 descreve na forma de um fluxograma, os principais passos necessários para uma análise térmica ou de tensão pelo MEF incluindo o uso de estimadores de erro, conforme Akin (2005). A seqüência de etapas para as duas análises é bem semelhante.

Para uma descrição detalhada dos procedimentos do MEF recomenda-se a leitura de Zienkiewicz, Taylor e Zhu (2005), Hughes (2012), Bathe (1995), Cook *et al.* (2007).

Os procedimentos de reconstrução tridimensional, o mapeamento/exportação das propriedades materiais isotrópicas não homogêneas, a geração do modelo de elementos finitos e a análise estrutural foram implementados em Matlab pelo autor. A criação do arquivo em formato STL usado como entrada de dados para criação na malha foi desenvolvida com o programa Meshlab e a visualização pós-processamento foi realizada no programa Paraview 5.0. Na seção seguinte, os procedimentos empregados são detalhados.

5.3 Modelo de Elementos Finitos Específico do Paciente

Nesta seção são utilizadas técnicas de processamento de imagens para construir um modelo FE específico do paciente. Um conjunto de tomografias computadorizadas é adotado para conduzir e alimentar o processo de construção de modelos FE geométricos e materiais. As imagens escolhidas correspondem a um fêmur proximal com fratura na região subtrocantérica

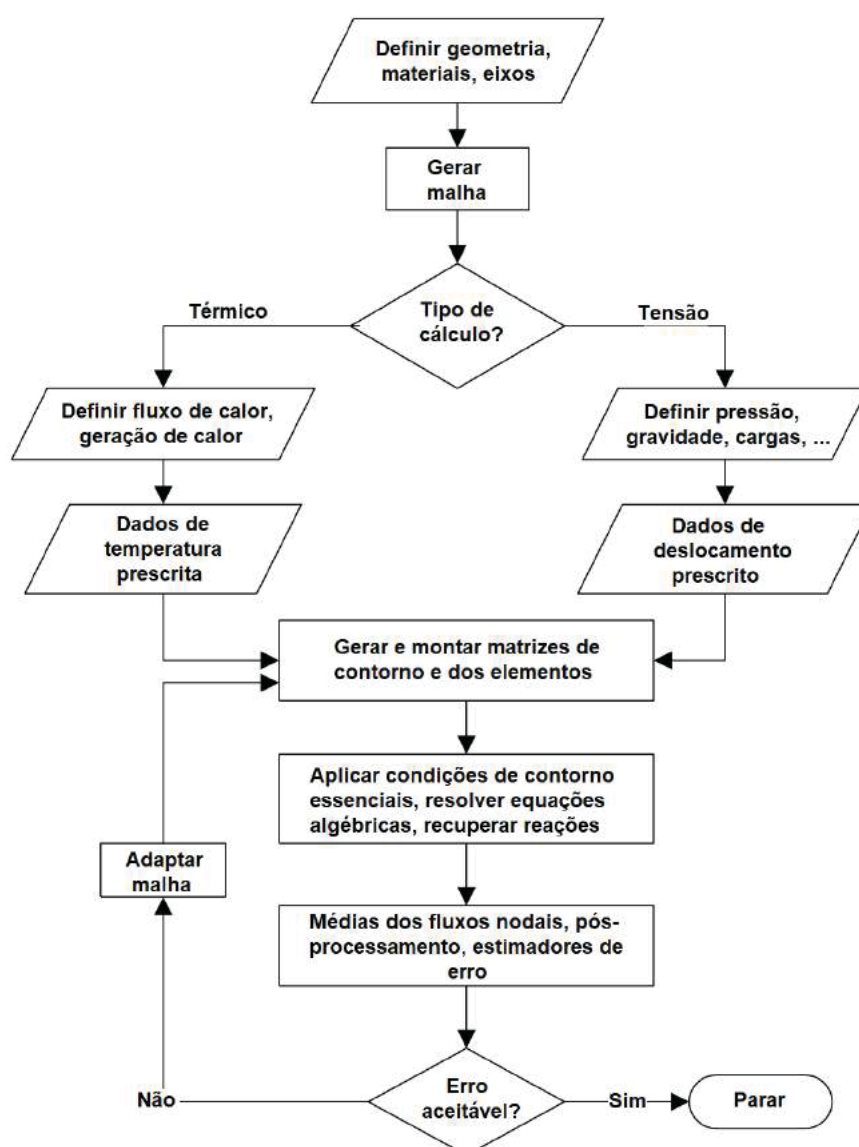


Figura 60 – Estágios típicos em uma análise por elementos finitos. Fonte: Adaptado de Akin (2005).

com deslocamento total e lateral, ausência de continuidade e angularidade entre os fragmentos. A Fig. 61 mostra uma TC do caso clínico estudado. Trata-se de uma paciente de 65 anos, com diagnóstico de osteoporose, sendo tratada com alendronato, que sofreu fratura bilateral de fêmur sem trauma. O fêmur reconstruído neste trabalho foi o da coxa esquerda.

5.3.1 Reconstrução anatômica baseada em imagem

O conjunto de imagens (8 bits) [0,255] é composto de 243 imagens com 1,0 mm de espessura de corte, tamanho de matriz de 512×512 pixels e 0,391 mm de tamanho de pixel, o que corresponde a cerca de 3/4 do tamanho do fêmur humano. Os escaneamentos tomográficos foram desenvolvidos utilizando-se um scanner com parâmetros: 120 kVp, 30 mA, 1.5 mm de espessura da fatia e 0.32 mm de tamanho de pixel. As imagens médicas foram gentilmente

cedidas pelo Prof. Marcelo de Medeiros Pinheiro, do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), para esta pesquisa. Os códigos de computador foram escritos no software MatLab 7.12 (R2011a) (MathWorks, Natick, Massachusetts, EUA) e executados em um computador pessoal padrão (CPU Intel Core i7 5500U 2.4 GHz).

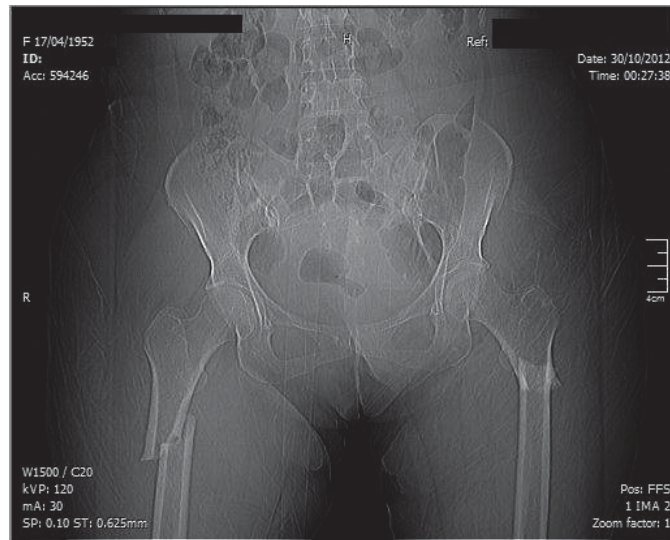


Figura 61 – Escaneamento por TC de uma fratura bilateral de fêmur sem trauma. O doador é uma mulher diagnosticada com osteoporose. Imagem gentilmente cedida pelo Prof. Marcelo de Medeiros Pinheiro (UNIFESP).

Um fluxograma e uma visão geral dos procedimentos desenvolvidos são ilustrados nas Figs. 62 e 63. A implementação computacional resultou em um fêmur tridimensional sem fratura, seguida de uma análise FE e de uma simulação de remodelação óssea. A sequência de procedimentos pode ser enumerada da seguinte maneira:

1. Conversão de imagens 2D em uma matriz de imagem volumétrica 3D: o conjunto de imagens de TC são empilhadas em alturas uniformemente espaçadas, formando uma matriz 3D de tamanho $p_x \times p_y \times slices$, onde p_x e p_y são o número de pixels de imagens nos campos x e y , respectivamente, e $slices$ refere-se ao número de fatias ou imagens de TC, neste caso, com $512 \times 512 \times 243$ pixels. O espaçamento entre as imagens ou a espessura da fatia é determinado pela largura e passo do detector, que são parâmetros típicos de aquisição do scanner;
2. Segmentação matricial: uma segmentação em duas etapas foi necessária para lidar com a baixa resolução de imagens e regiões de baixa densidade. O algoritmo de clusterização K-means foi aplicado para cada imagem 2D como uma segmentação inicial antes da aplicação do algoritmo Iterative Conditional Modes (ICM) nas imagens 3D (DEMIRKAYA; ASYALI; SAHOO, 2008). Além disso, a fim de obter um contorno mais suave dos limites do fêmur, uma sequência de operações morfológicas (MEIJSTER, 2004), como dilatação, erosão, desfocagem e re-thresholding foi aplicada a cada fatia 2-D, como pode ser visto na Fig. 64.

3. Rotulagem de componentes conectados: após a segmentação óssea, cada fragmento femoral é rotulado para permitir o alinhamento e o registro dos fragmentos. A função embutida do Matlab 'bwlabeln' foi usada para detectar regiões de voxels que são contíguas entre si. A função retornou uma matriz de rótulo (REYES-ALDASORO, 2015);
4. Registo: a identificação dos fragmentos ósseos é seguida por sequências de transformações afins (rotação rígida, translação e escala) aplicadas aos dados da nuvem de pontos 3D representando cada fragmento para registrar as duas partes do fêmur, de modo a reconstituir a sua estrutura original. .
5. Geração de um arquivo de dados de superfície (formato STL): os dados da nuvem de pontos são importados para Meshlab (CIGNONI *et al.*, 2008), que calculam as normais para os limites do conjunto de dados e constroem uma superfície usando a abordagem Poisson Surface Reconstruction (KAZHDAN; HOPPE, 2013);
6. Malha de FE: usando funções internas do Matlab para geração de malha, o arquivo de dados de superfície é convertido em um sólido e discretizado em elementos tetraédricos lineares.
7. Mapeamento das propriedades dos materiais: os números CT são traduzidos em densidades de cinzas e mapeados na malha FE para a distribuição de Young moduli, usando uma relação experimental;
8. FE análise e remodelação óssea simulação: uma análise estrutural pelo método FE e uma simulação de remodelação óssea com base em um modelo do modelo de populações de células ósseas. Código foi escrito em Matlab;
9. Pós-processamento: a visualização dos resultados foi realizada utilizando o software Paraview 5.0 e os scripts Matlab.

Cada passo citado é discutido em maiores detalhes a seguir.

Para converter imagens de TC 2D em um conjunto 3D de voxels (ou dados de nuvens de pontos 3D), uma imagem CT é considerada um plano no espaço em que cada pixel é um ponto que pertence a esse plano. Os planos são igualmente espaçados por uma distância correspondente à espessura da fatia, como ilustrado na Fig. 63.

Uma segmentação de imagens 3D foi desenvolvida para extrair os fragmentos ósseos da matriz de imagens 3D. Neste ponto, é importante destacar algumas observações sobre a resolução da imagem. A intensidade dos níveis de cinza nas imagens digitais é representada por um número de bits atribuídos a cada pixel. Em uma imagem de 8 bits, pode-se representar um conjunto de $2^8 = 256$ níveis discretos de informação, enquanto uma imagem de 16 bits atinge $2^{16} = 65536$ tons de cores (HUANG; TSENG; HWANG, 2013). Assim, o número de bits, ou profundidade de bits, define o número de níveis de cinza entre a intensidade mínima e máxima

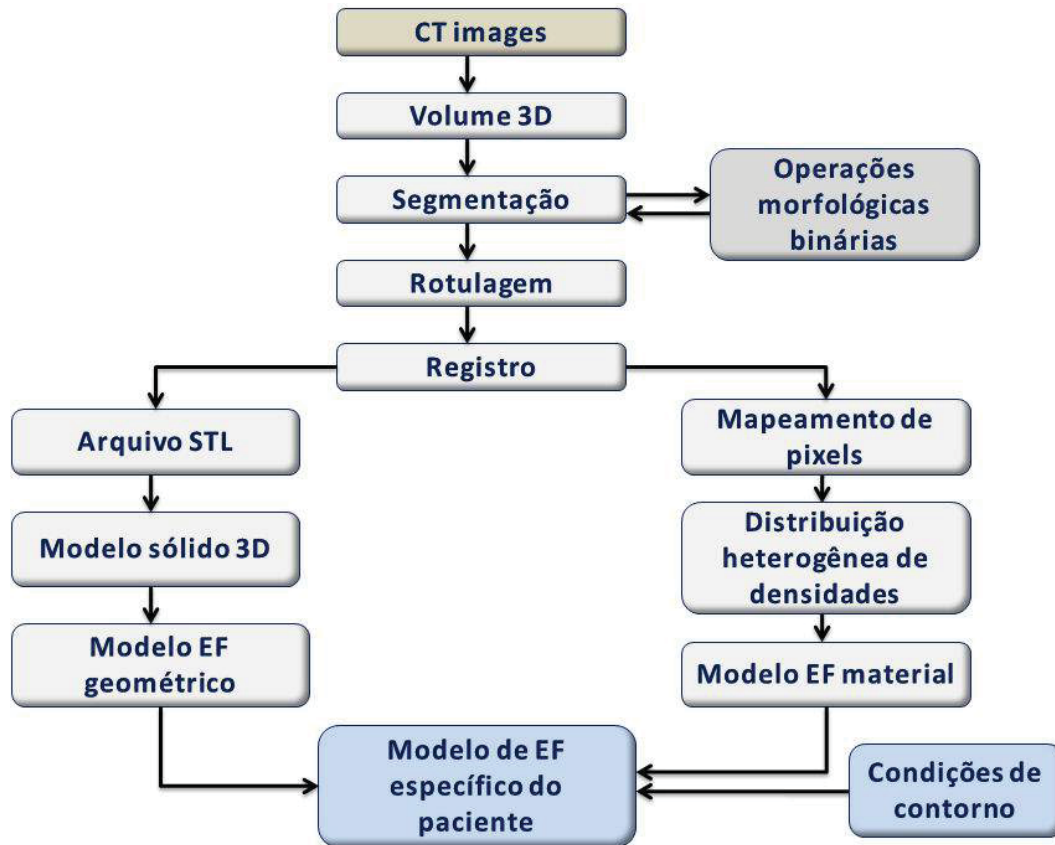


Figura 62 – Diagrama dos procedimentos empregados para construir o modelo de EF específico do assunto.

capturada pelo dispositivo de imagem (GUNTURK; ALTUNBASAK; MERSEREAU, 2001). A segmentação aplicada a estruturas anatômicas complexas em imagens médicas exige alta profundidade de pixels, em geral, até 12 bits ou mais por pixel (BARTRINA-RAPESTA *et al.*, 2009). Se o número de bits não for suficiente, haverá uma perda de resolução em escala de cinza.

No caso de imagens no formato DICOM (16 bits), um método baseado em histograma ou intensidade dos pixels pode fornecer bons resultados na segmentação. No entanto, imagens distorcidas e de baixo contraste nas bordas, devido à osteoporose, passagem de vasos sanguíneos ou sobreposição de valores de pixels, tornam inadequado o uso deste método simples de segmentação (TRUC *et al.*, 2010). A união de partes adjacentes de ossos ocorre com frequência em casos de imagens de baixa resolução (PARDO *et al.*, 2001). Neste trabalho, o autor utilizou imagens médicas de 8 bits com nível de cinza dentro do intervalo de $[0,255]$, o que exigiu outras estratégias para superar a baixa qualidade de imagem. Em geral, combinações de diferentes técnicas de segmentação são usadas para complementar as limitações de cada técnica. Outras técnicas tradicionais incluem os algoritmos *edge-based*, que são baseados em campos de gradiente, os *regions-based* que agrupam regiões buscando atender a determinados critérios de homogeneidade, os *algoritmos deformáveis* que transformam uma forma prévia em dados de imagem e, ainda os de *contorno ativo* (POELERT *et al.*, 2013). Uma boa introdução sobre

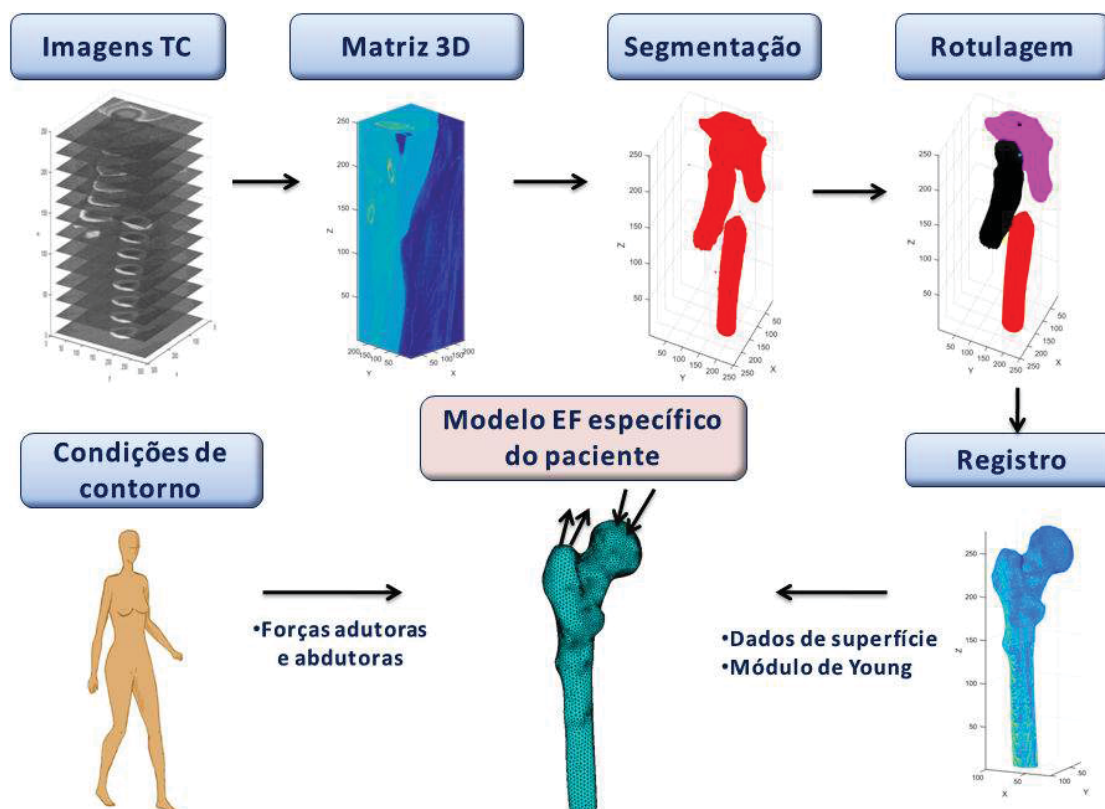


Figura 63 – Sequência empregada para construir o modelo de EF específico do assunto. Inicialmente, as imagens de TC são empilhadas formando uma matriz 3D da imagem; em seguida, as imagens são segmentadas para extrair o fêmur, todos os componentes conectados são rotulados para identificar os fragmentos ósseos e registrados de modo a recuperar o fêmur original sem fratura. A segunda etapa consiste em processo de discretização de EF, mapeamento de propriedades materiais e definição de condições de contorno.

cada algoritmo com ênfase em aplicações na medicina e na biologia pode ser encontrada em (DEMIRKAYA; ASYALI; SAHOO, 2008).

Neste trabalho, a segmentação foi desenvolvida basicamente em duas etapas: primeiro, utilizou-se um algoritmo de clusterização K-means em cada fatia como uma segmentação inicial e, em seguida, foi empregado o algoritmo de modos condicionais iterados ou "*iterated conditional modes*" (ICM) (BESAG, 1986) usando a rotulagem inicial fornecida pelo método K-means. Os contornos do fêmur produzidos usando essa estratégia pareceram difíceis de capturar. Assim, incluiu-se um passo intermédio de suavização de contorno, empregando uma sequência de operações morfológicas, tais como dilatação, erosão, desfocagem e re-thresholding, que produziram resultados visuais satisfatórios.

A rotulagem dos componentes conectados segue a segmentação. Os autores usaram a função interna do Matlab '*bwlabeln*' para essa finalidade. Basicamente, o algoritmo de rotulagem varre toda a imagem e agrupa seus pixels em componentes baseados na conectividade de pixels, ou seja, procura identificar grupos de pixels conectados que compartilham valores semelhantes de intensidade de pixel (BOVIK, 2009; GONZALEZ; WOODS, 2012). Depois que todos os

grupos conectados tiverem sido identificados, um registro é mantido em uma matriz de rótulos separada com o mesmo tamanho da imagem digitalizada.

Após a identificação de cada fragmento, procedimentos de mudança de coordenadas foram aplicados a cada fragmento (aqui representados por dados de nuvens de pontos 3D) para alinhar os fragmentos e reconstruir a estrutura original do fêmur.

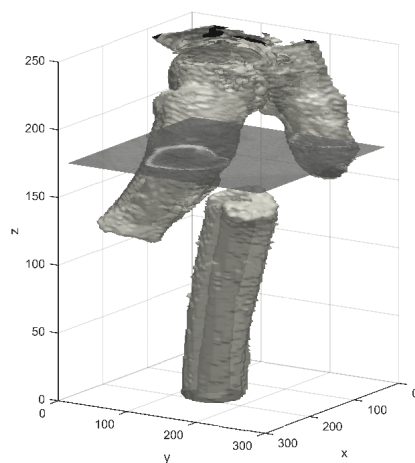
A translação dos dados da nuvem de pontos é feita adicionando um vetor adequado $\vec{T} = a, b, c$ aos vetores de posição de cada pixel i , onde $i = 1, \dots, \text{número de nós}$, e a, b e c são os deslocamentos desejados nos eixos x, y e z , respectivamente. Uma translação pode ser descrita como um movimento rígido, aqui aplicado nos dados da nuvem de pontos, que move o conjunto de pontos na mesma distância em uma direção definida. Observe que, ao realizar o empilhamento de imagens 2D durante a conversão em imagens 3D, um vetor de posição correspondente no espaço 3D foi associado a cada pixel. Antes de aplicar uma rotação rígida, os dados da nuvem de pontos são traduzidos para a origem pelo seu centróide. A rotação ao redor dos eixos x, y e z através dos ângulos α, β e γ são executados usando três matrizes de rotação ($R_x(\alpha)$), $R_y(\beta)$, $R_z(\gamma)$) que são multiplicados pelos vetores de posição de cada nó. Os ângulos definem uma rotação no sentido anti-horário em torno de um vetor no eixo de coordenadas positivo, ou seja:

$$R_x(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \alpha & -\sin \alpha \\ 0 & \sin \alpha & \cos \alpha \end{bmatrix} \quad (5.3)$$

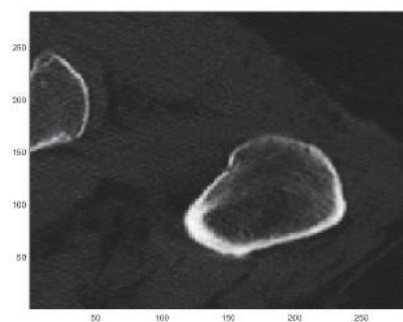
$$R_y(\beta) = \begin{bmatrix} \cos \beta & 0 & \sin \beta \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \beta & 0 & \cos \beta \end{bmatrix} \quad (5.4)$$

$$R_z(\gamma) = \begin{bmatrix} \cos \gamma & -\sin \gamma & 0 \\ \sin \gamma & \cos \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (5.5)$$

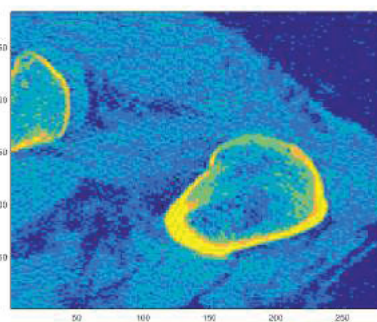
Depois de executar os procedimentos anteriores, é necessário estabelecer um critério para testar se o pixel está dentro ou fora do elemento finito. Depois de verificado, um valor ou uma média local é atribuída a cada elemento. Em outras palavras, o algoritmo procura determinar quando um pixel está dentro ou fora do fecho convexo definido pelos vértices de cada elemento finito tetraédrico e, assim, atribuir o valor médio de pixel dentro do fecho convexo a cada elemento finito correspondente. Zannoni, Mantovani e Viceconti (1999) propõem a seguinte estratégia, que é usada no software Bonemat (Istituto Ortopedico Rizzoli, Bolonha, Itália). O volume de um tetraedro formado pelos vértices A, B, C e D pode ser calculado por:



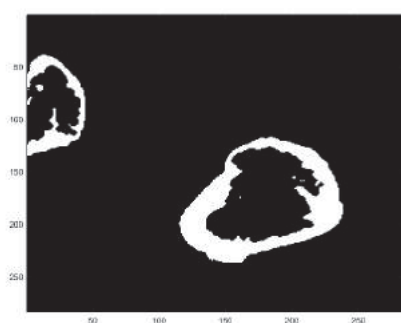
(a) Isosuperfície do fêmur.



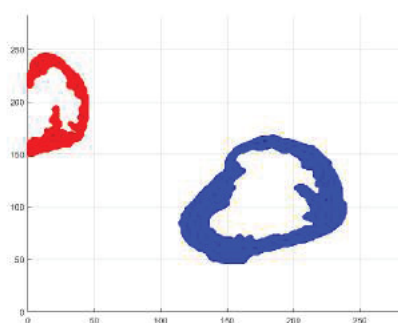
(b) Imagem TC original selecionada.



(c) Agrupamento k-means.



(d) Processamento morfológico de imagem.



(e) Rotulagem de elementos conectados.

Figura 64 – Procedimentos básicos aplicados a cada imagem de fatia CT. Operações morfológicas de dilatação, erosão, desfocagem e re-thresholding também foram desenvolvidas para suavizar o contorno dos fragmentos do fêmur, usando funções embutidas do Matlab da Caixa de Ferramentas de Processamento de Imagens.

$$V_{tetraedron} = \frac{1}{6} |(\vec{AB} \times \vec{AC}) \cdot \vec{AD}| \quad (5.6)$$

$$V_{tetraedron} = \frac{1}{6} \begin{vmatrix} a_0 & a_1 & a_2 & 1 \\ b_0 & b_1 & b_2 & 1 \\ c_0 & c_1 & c_2 & 1 \\ d_0 & d_1 & d_2 & 1 \end{vmatrix} \quad (5.7)$$

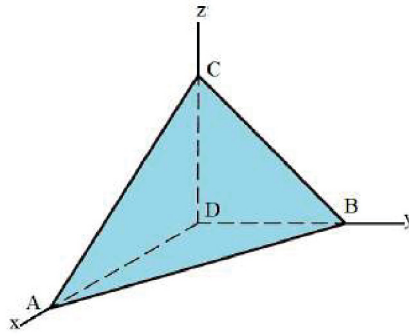


Figura 65 – Um tetraedro com volume positivo: os vértices A, B, C, constituem um circuito no sentido anti-horário quando visto do lado oposto ao D.

O termo $(\vec{AB} \times \vec{AC}) \cdot \vec{AD}$ pode ser positivo ou negativo, de acordo com a direção do produto (positivo no sentido anti-horário, regra da mão direita), desde que o produto vetorial $\vec{AB} \times \vec{AC}$ produz um vetor que é normal ao plano definido pelo triângulo ABC apontando para cima ou para baixo. Se (A, B, C) formar uma sequência no sentido anti-horário quando visto do lado oposto a D o volume é positivo, ou seja, aplicando-se a regra da mão direita ele aponta para o lado de fora do tetraedro definindo a face normal (ZANNONI; MANTOVANI; VICECONTI, 1999), como mostrado na Fig. 65. Quando um ponto P está dentro do tetraedro de referência dos vértices A, B, C e D , o volume do tetraedro formado por qualquer uma das faces triangulares do tetraedro de referência e do ponto P sempre serão positivos se forem formados seguindo a direção anti-horária. Quando o ponto P está fora do tetraedro de referência, que é o elemento finito da malha discretizada, pelo menos um dos tetraedros formados terá um valor negativo. Em resumo, o Zannoni, Mantovani e Viceconti (1999) propõe:

- se o ponto $P_i \in V_i$ o volume de todos os tetraedros formados pelo ponto P e cada uma das faces triangulares do elemento for positivo;
- se o ponto $P_i \notin V_i$, pelo menos um dos volumes do tetraedro formado pelo ponto P e cada uma das faces triangulares do elemento será negativo.

Se vários pixels estiverem dentro do elemento, o elemento receberá um valor médio. Por outro lado, quando a malha é excessivamente refinada, pode ocorrer que alguns dos elementos tenham valores de pixel nulos atribuídos a ele.

5.3.2 Modelo de Elemento Finito

Para aplicar o procedimento proposto, um modelo FE foi construído a partir de imagens de TC de um fêmur. As densidades iniciais foram obtidas a partir das imagens de TC e transferidas para o modelo FE, como mostra a Fig. 69. Adotou-se uma relação linear entre a escala de cinza dos pixels [0,255] e as densidades ósseas. O pixel mais branco da imagem (osso maciço sem vazios) no osso cortical recebeu o valor de $1,4 \text{ g/cm}^3$, correspondendo ao valor máximo da densidade de cinzas ósseas, que é a massa de cinzas ósseas dividida por o volume total ². O pixel mais escuro que envolve o osso (correspondendo à água) recebeu a densidade de cinzas "zero". Essa estratégia foi necessária devido à falta de dados *phantoms* de hidroxiapatita, que são calibradores para converter os números HU em densidade equivalente da K_2HPO_4 , que é comumente considerada igual à densidade de cinza óssea, como visto em Dragomir-Daescu *et al.* (2015). Assim, estes dois valores extremos definem uma interpolação linear para os valores intermediários entre o osso completo sem vazios ($\rho_{rmash} = 1,4 \text{ g/cm}^3$) e a densidade de cinzas "zero"(região da água), que pode ser expressa como:

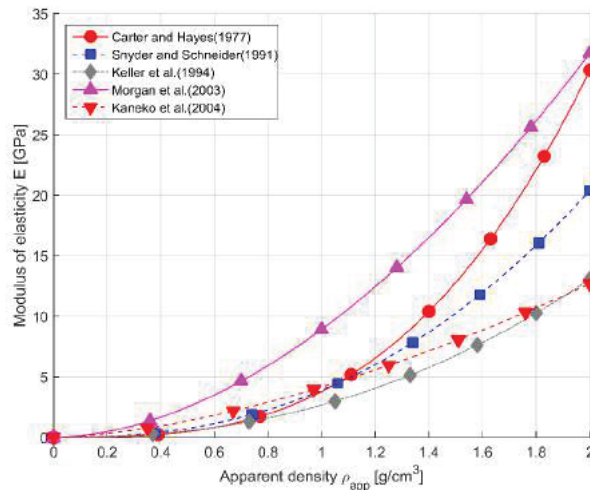


Figura 66 – Exemplos de relações entre módulo de elasticidade e densidade aparente disponíveis na literatura.

$$\rho_{ash} = [p(x,y,z) - a] \frac{1.4}{b - a} \quad [\text{g/cm}^3] \quad (5.8)$$

onde $p(x,y,z)$ é o valor em escala de cinza do pixel na posição (x,y,z) , a e b são os valores-limite da imagem em tons de cinza para água e osso sem vazios, respectivamente. Aqui, os valores $a = 66$ e $b = 219$ foram definidos considerando uma escala de tons de cinza de [0,255] de imagens de 8 *bits*. Esses valores devem ser escolhidos de acordo com a qualidade da imagem disponível.

² Note que o volume total do osso inclui a medula e o peso da massa corresponde ao peso da amostra após desengorduramento e aquecimento em um forno a uma temperatura de 500°C ou mais por aproximadamente 24 horas (GALANTE; ROSTOKER; RAY, 1970)

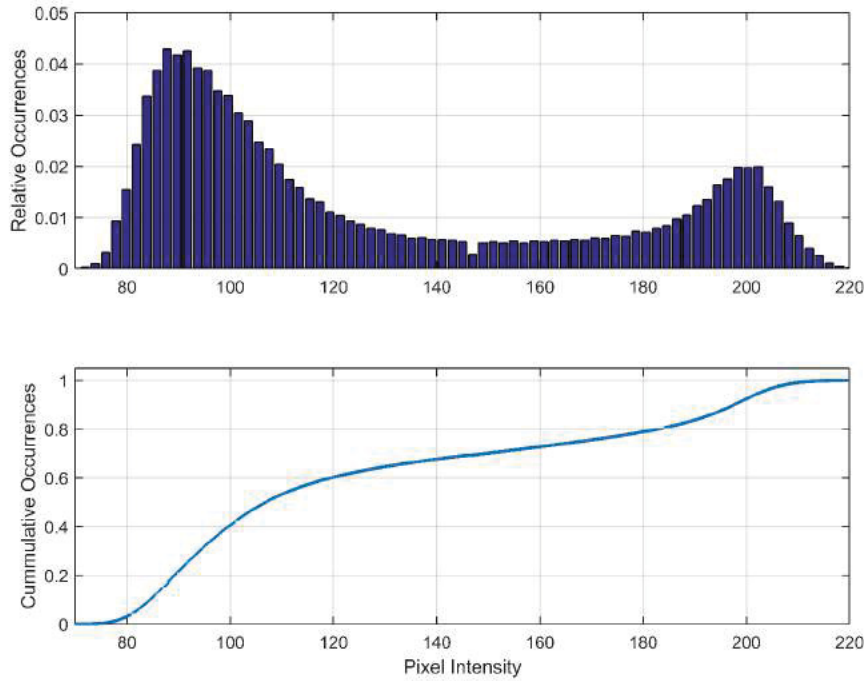


Figura 67 – Histograma e frequência cumulativa da imagem tridimensional do fêmur. A forma bimodal revela os tipos ósseos corticais e trabeculares.

Conforme já citado, a literatura científica descreve várias relações experimentais entre os números CT, as densidades ósseas aparente e de cinza e os módulos de Young (CARTER; HAYES, 1977; MORGAN; BAYRAKTAR; KEAVENY, 2003; SNYDER; SCHNEIDER, 1991; KANEKO *et al.*, 2004; KELLER, 1994). Uma revisão de estudos nesta área pode ser encontrada em Helgason *et al.* (2008). Algumas das relações estabelecidas são ilustradas na Fig. 66.

O módulo de elasticidade é definido como uma função das densidades de cinza avaliadas a partir de imagens de TC usando a relação proposta por Keller (1994) e validada por Yosibash, Trabelsi e Milgrom (2007) e Trabelsi, Yosibash e Milgrom (2009):

$$E_{\text{cort}} = 10200\rho_{\text{ash}}^{2.01} \quad [\text{MPa}] \quad (5.9)$$

$$E_{\text{trab}} = 5307\rho_{\text{ash}} + 469 \quad [\text{MPa}] \quad (5.10)$$

Os tipos de osso trabecular e cortical são distinguidos com a condição $\rho_{\text{ash}} > 0,6 \text{ g/cm}^3$ para osso cortical e $\rho_{\text{ash}} \leq 0,6 \text{ g/cm}^3$ para osso trabecular (TRABELSI; MILGROM; YOSIBASH, 2014). O coeficiente de Poisson foi estabelecido igual a 0,3 (BAYRAKTAR *et al.*, 2004; TRABELSI; MILGROM; YOSIBASH, 2014). A implementação deste procedimento de mapeamento resultou em uma faixa de módulo de elasticidade de 1,06 – 19,46 GPa.

O histograma para intensidades de pixel da imagem 3-D do fêmur segmentado é mostrado na Fig. 67. Observe que o nível de cinza está dentro do intervalo [0,255]. As duas curvas em

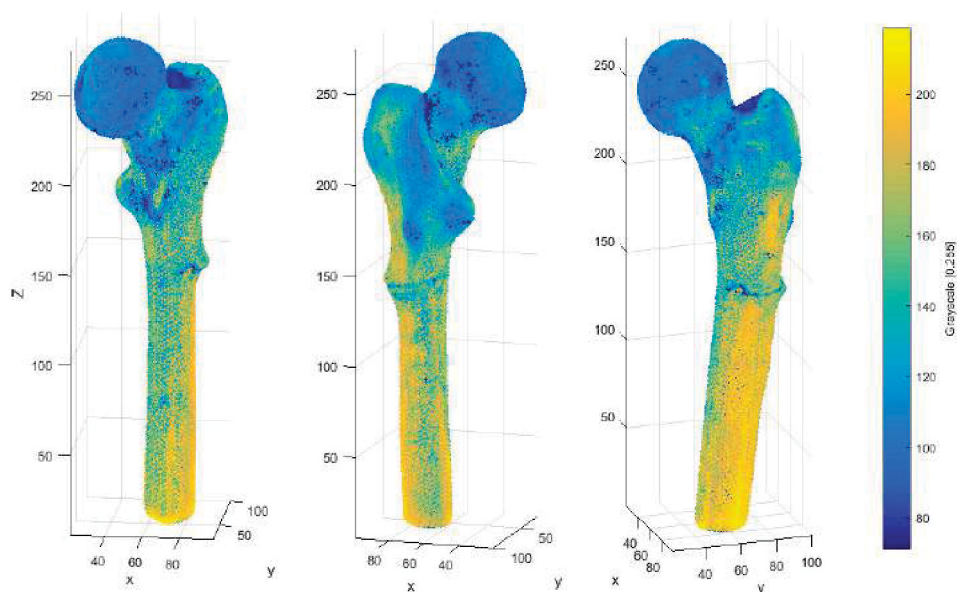
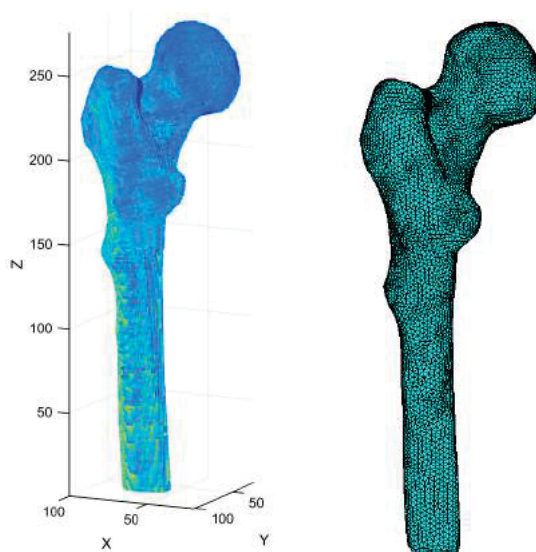


Figura 68 – Densidades avaliadas a partir de imagens de TC e exportadas para a malha FE. Diferentes vistas da malha do fêmur com valores em escala de cinza.



(a) Fêmur reconstruído. (b) Femur discretizado.

Figura 69 – Fêmur reconstruído (Fig. 69a) e discretizado em uma malha de elementos finitos com 13114 nós e 61372 elementos tetraédricos (Fig. 69b).

forma de sino (distribuição bimodal) refletem a presença dos ossos cortical e trabecular. Usando uma distribuição do modelo de mistura gaussiana, pode-se agrupar os dados e encontrar as duas intensidades médias de pixels para cada tipo de osso. A função incorporada do Matlab *fitgmdist* usa o modelo de mistura Gaussiana e ajusta os dados com os valores 97.7468, com uma proporção de mistura de 63.32% e 178.9303, com uma proporção de mistura de 36.68%. Os histogramas são fundamentais para determinar os limites ideais para segmentar imagens em regiões quase uniformes e também permitir a análise do efeito da qualidade da imagem na

distribuição de propriedades do material ([DEMIRKAYA; ASYALI; SAHOO, 2008](#)). Fig. 68 apresenta o resultado do procedimento de mapeamento e valores em escala de cinza atribuídos à malha de elementos finitos. Assim, este procedimento permite a atribuição de uma propriedade média do material a cada elemento finito com base nas informações de densidade extraídas do banco de dados do TC.

PROPOSTA DE MODELO INTEGRADO PARA O REMODELAMENTO ÓSSEO

*Remember that all models are wrong;
the practical question is*

how wrong do they have to be to not be useful.

George E.P. Box (1919-2013) ([BOX](#); [DRAPER et al., 1987](#))

O famoso aforismo do estatístico George Box traz uma propícia reflexão sobre os modelos matemáticos. Esses serão sempre aproximações úteis da realidade. Assim, não é relevante questionar se determinado modelo é verdadeiro (pois nunca é) mas sim se o modelo é bom o suficiente para uma aplicação prática. Nessa perspectiva apresento a seguir o modelo proposto da tese.

6.1 Escolha e adaptação do modelo

O trinômio RANK-RANKL-OPG e a TGF- β tem grande importância na regulação das Unidades de Massa Óssea (BMU), conforme visto nas seções anteriores. Dentre essas estruturas, a RANKL é a que apresenta a maior influência na taxa de reabsorção óssea mediante a variação de coeficientes de diferenciação e apoptose ([LEMAIRE et al., 2004](#)), ([PIVONKA et al., 2008](#)). O RANKL atinge a superfície de osteoclastos, fixando-se sobre o receptor RANK, e estimula a diferenciação e ativação osteoblástica ([RIEGER, 2011](#)). Por sua vez, esse estímulo pode ser perturbado pela ação do OPG que atua como uma "isca" na proximidade do RANKL.

A TGF- β atua no nível de diferenciação dos osteoblastos, podendo estimular a diferenciação de células mesenquimais inibindo a diferenciação de osteoblastos precursores em osteoblastos ativos. Além disso, a TGF- β induz a apoptose de osteoclastos ([RIEGER, 2011](#)).

Tais considerações de caráter experimental foram incorporadas aos modelos de [Pivonka *et al.* \(2008\)](#) e [Scheiner, Pivonka e Hellmich \(2013\)](#).

No presente trabalho, adapta-se o modelo de dinâmica de populações celulares ósseas proposto por [Lemaire *et al.* \(2004\)](#) com as seguintes contribuições:

- incorporação de estímulo farmacológico dependente da concentração de fármaco antireabsortivo no osso, que por sua vez é proveniente de um modelo farmacológico baseado em fisiologia (PBPK);
- incorporação da densidade de energia de deformação avaliada na microescala como mediador da mecanoregulação conforme proposta de ([SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013](#));
- um biomarcador para a densidade de massa óssea (DMO), que é proporcional a diferença entre a taxa de osteoblastos e osteoclastos e uma taxa de referência, e também é apto a receber dados clínicos de experimentos placebo-controlados;

O principal objetivo desta pesquisa é, portanto, propor uma integração entre um modelo farmacocinético baseado na fisiologia (PBPK) com um modelo de remodelamento óssea baseado na dinâmica de populações de células ósseas. O modelo de populações de células descreve que a sinalização entre osteoblastos e osteoclastos é baseada no modelo de [Lemaire *et al.* \(2004\)](#), adicionando o estímulo mecânico proposto por [Scheiner, Pivonka e Hellmich \(2013\)](#). O modelo PBPK fornecerá a concentração do fármaco no osso, tornando possível calcular uma função reguladora que influenciará a dinâmica da população de células ósseas. A ação anti-reabsortiva da droga é aqui representada por uma perda de eficácia dos osteoclastos ativos. Simulou-se esse efeito no modelo adicionando uma função reguladora na expressão de RANKL e aumentando a apoptose de osteoclastos.

6.2 Modelos propostos e metodologia

O procedimento envolve uma análise de elementos finitos que é realizada em um fêmur proximal 3D. O modelo geométrico e material foi acessado a partir de imagens de TC. A partir da análise estrutural, o processo de remodelamento começa pela adição de informações de estímulo mecânico avaliadas na microescala (dadas pela densidade de energia de deformação) e por um estímulo farmacológico que é uma função da concentração da droga no osso. Ambas as informações são insumos para o modelo de populações de células ósseas que realiza a remodelamento ósseo. A densidade de energia de deformação avaliada na microescala é obtida por um procedimento de homogeneização (esquema de Mori-Tanaka) realizado no meio ósseo não homogêneo. A concentração da droga no osso é fornecida por um modelo farmacológico baseado na fisiologia, como pode ser visto nas Figs. [70](#) e [71](#).

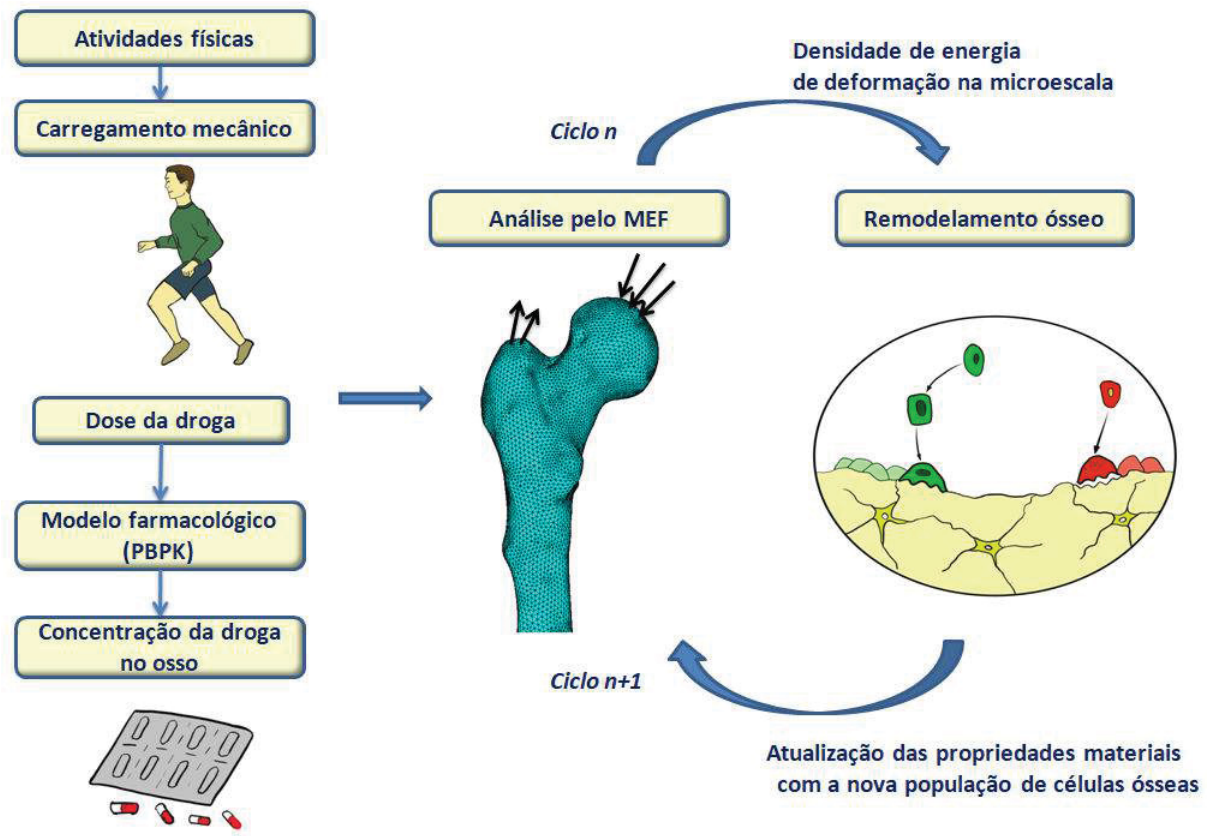


Figura 70 – Visão geral do procedimento de remodelamento ósseo integrando a dinâmica das populações de células ósseas e um modelo farmacocinético de base fisiológica. Carregamentos mecânicos e concentração local de droga são convertidos em estímulo para o modelo. Uma representação micromecânica é utilizada para homogeneização e redução das densidades de energia de deformação para um nível de matriz óssea extravascular. Arte: Preparado pelo autor.

6.2.1 Modelo farmacocinético de base fisiológica

Um modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) descreve as concentrações de fármacos no sangue e em outros órgãos utilizando parâmetros fisiológicos como o fluxo sanguíneo e volume de órgãos, que são incorporados ao modelo compartimental clássico. Aqui, o modelo PBPK fornecerá a concentração de fármaco em cada região óssea. Este valor será convertido em um estímulo farmacológico na dinâmica de populações celulares ósseas, representada por um sistema de equações diferenciais ordinárias. Um esquema da estrutura do modelo PBPK é apresentado na Fig. 72. Como pode ser visto, o corpo é dividido em vários compartimentos representando alguns órgãos e tecidos, sendo cada deles caracterizado por taxas apropriadas de volume e fluxo. Por simplicidade, adotaram-se os compartimentos sangue, intestino, fígado, rim, tecidos de perfusão rápida, tecidos de perfusão lenta e osso.

A evolução temporal da concentração da droga em cada tecido/órgão é descrita com uma equação de balanço de massa que considera a taxa de fluxo sanguíneo tecidual (Q_i) e a diferença de concentração entre o sangue arterial (c_A) e o sangue venoso (c_{V_i}). Supõe-se que cada fluxo de tecido ósseo seja proporcional ao fluxo cardíaco (Q_c) que é baseado em valores de referência

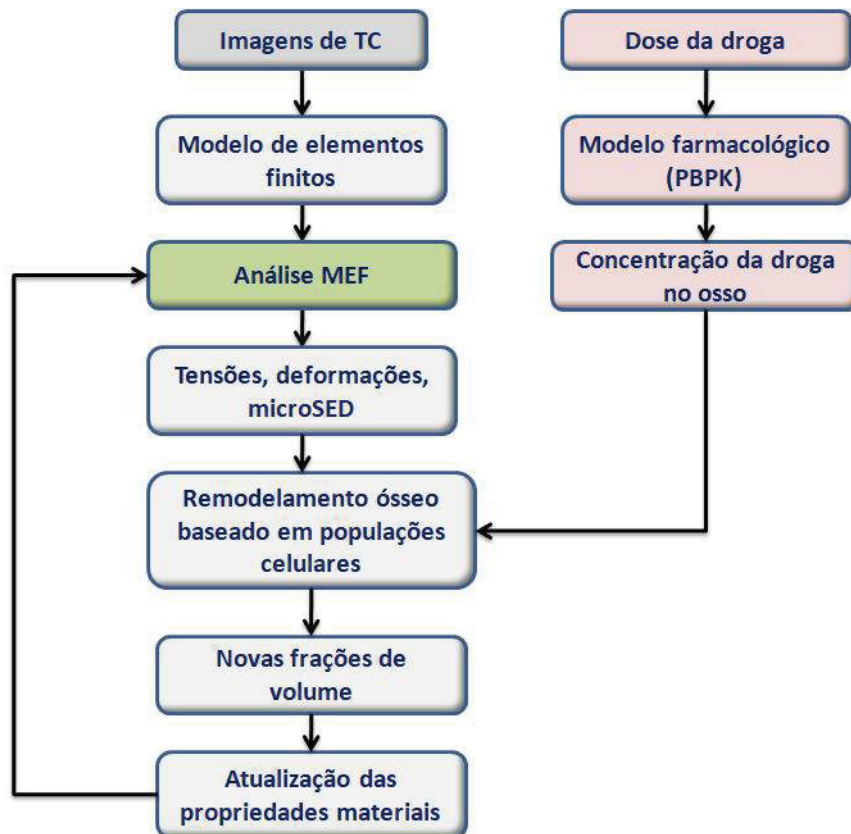


Figura 71 – Diagrama para o modelo proposto de remodelamento ósseo unificado. Um modelo farmacocinético fornece a concentração plasmática do fármaco que contribui para a evolução das populações de células ósseas. Fonte: Elaborado pelo autor.

para um homem de 70 Kg (YOKLEY *et al.*, 2006). Supõe-se que o fluxo cardíaco médio seja de 276 litros por hora. Os valores fisiológicos são ajustados para satisfazer o requisito $Q_c = \sum Q_i$ onde os índices i correspondem aos tecidos: intestino ("gut"), rim ("liver"), fígado ("kidney"), perfusão rápida ("rp"), perfusão lenta ("sp") e osso ("bone"). Os volumes de cada órgão são considerados frações do peso corporal (BW) em [Kg], como visto na Tab. 11.

A via de administração de uma droga pode ser intravenosa (geralmente por uma injeção ou infusão), ou oral (através do trato gastrointestinal). Além dessas vias de administração, há também a pulmonar (inalação), a subcutânea (adesivos), músculos (injeção) e olhos (colírios). Medicamentos administrados por via oral podem ser absorvidos em diferentes partes do trato gastrointestinal. Drogas absorvidas pela cavidade oral ou reto ignoram o fígado. Todas as outras partes do canal alimentar (especialmente o estômago, duodeno, intestino grosso e delgado) transportam sangue (e drogas) no fígado através da veia aorta. Há também transportadores nas células da mucosa da parede intestinal que captam a droga do intestino e podem excretar a droga de volta ao intestino. Concentrações de fármaco relativamente altas são processadas pelo fígado durante a primeira passagem do fármaco. O fígado pode excretar a droga na bile e depois no duodeno. Portanto, a droga pode ser reabsorvida, resultando em um ciclo enteroepático (GIESCHKE; SERAFIN, 2013).

Os principais órgãos que sofrem a eliminação da droga são o fígado e os rins. O fígado com seu equipamento enzimático é o principal órgão metabolizador do corpo. Os rins ajudam a filtrar os resíduos (incluindo pequenas drogas) do sangue e excretá-los com a urina. A absorção do fármaco por tecido pode ser limitada pela perfusão sanguínea ou permeabilidade tecidular. A maioria das propriedades farmacocinéticas dos bisfosfonatos são derivadas de dados de excreção urinária. Em geral, a concentração plasmática obtida seguindo doses terapêuticas atinge valores abaixo dos limites de sensibilidade dos ensaios de quantificação comuns (PORRAS; HOLLAND; GERTZ, 1999). Os bisfosfonatos são eliminados do plasma pela deposição no osso e pela excreção urinária. Nos ratos verificou-se que 30 a 40% do alendronato de 1mg/kg é eliminada pela urina dentro de 24 horas após a administração (LIN *et al.*, 1992). Cerca de 60 a 70% da dose é sequestrada pelo osso como efeito rápido. A excreção renal do alendronato atinge a taxa máxima de cerca de 25 mg/min/kg em ratos (LIN *et al.*, 1991).

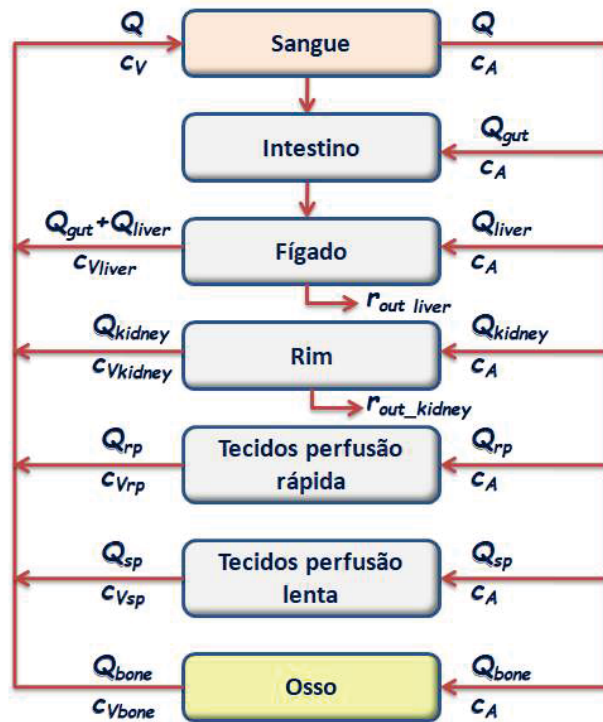


Figura 72 – Modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK). Q termos são taxas de fluxo de sangue, c termos são concentrações. A entrada arterial está à direita e o efluente venoso à esquerda. Fonte: Elaborado pelo autor.

As equações de balanço de massa para o modelo PBPK ilustrado na Fig. (72) estão enumeradas nas Eqs. (6.1). As variáveis V_i , c_i , Q_i correspondem a volume, concentração e fluxo sanguíneo no órgão/tecido i , respectivamente, sendo $i = \text{blood, gut, liver, kidney, rp, sp ou bone}$.

$$V_{\text{blood}} \frac{dc_{\text{blood}}}{dt} = Q(c_V - c_A) \quad (6.1a)$$

$$V_{\text{gut}} \frac{dc_{\text{gut}}}{dt} = Q_{\text{gut}}(c_A - c_{V_{\text{gut}}}) \quad (6.1b)$$

$$V_{\text{liver}} \frac{dc_{\text{liver}}}{dt} = Q_{\text{liver}}c_A + Q_{\text{gut}}c_{V_{\text{gut}}} - (Q_{\text{liver}} + Q_{\text{gut}}) \cdot c_{V_{\text{liver}}} - CL_{\text{hepato-bilis}} \cdot c_{V_{\text{liver}}} \cdot F_u \quad (6.1c)$$

$$V_{\text{kidney}} \frac{dc_{\text{kidney}}}{dt} = Q_{\text{kidney}}(c_A - c_{V_{\text{kidney}}}) - CL_{\text{renal}} \cdot c_{V_{\text{kidney}}} \cdot F_u \quad (6.1d)$$

$$V_{\text{rp}} \frac{dc_{\text{rp}}}{dt} = Q_{\text{rp}}(c_A - c_{V_{\text{rp}}}) \quad (6.1e)$$

$$V_{\text{sp}} \frac{dc_{\text{sp}}}{dt} = Q_{\text{sp}}(c_A - c_{V_{\text{sp}}}) \quad (6.1f)$$

$$V_{\text{bone}} \frac{dc_{\text{bone}}}{dt} = Q_{\text{bone}}(c_A - c_{V_{\text{bone}}}) \quad (6.1g)$$

onde em $t = 0$ tem-se $c_{\text{blood}} = c_{\text{gut}} = c_{\text{liver}} = c_{\text{kidney}} = c_{\text{rp}} = c_{\text{sp}} = c_{\text{bone}} = 0$. Além disto, $c_A = c_b$, $c_{V_{\text{gut}}} = c_{\text{gut}}/R_{\text{gut}}$, $c_{V_{\text{liver}}} = c_{\text{liver}}/R_{\text{liver}}$, $c_{V_{\text{kidney}}} = c_{\text{kidney}}/R_{\text{kidney}}$, $c_{V_{\text{rp}}} = c_{\text{rp}}/R_{\text{rp}}$, $c_{V_{\text{sp}}} = c_{\text{sp}}/R_{\text{sp}}$, e $c_{V_{\text{bone}}} = c_{\text{bone}}/R_{\text{bone}}$. Os índices A e V em cada expressão de concentração se referem aos efluentes arterial e venoso, respectivamente. Portanto, a concentração venosa total é dada por:

$$c_V = \frac{(Q_{\text{liver}} + Q_{\text{gut}})c_{V_{\text{liver}}} + Q_{\text{kidney}}c_{V_{\text{kidney}}} + Q_{\text{rp}}c_{V_{\text{rp}}} + Q_{\text{sp}}c_{V_{\text{sp}}} + Q_{\text{bone}}c_{V_{\text{bone}}}}{Q} \quad (6.2)$$

Finalmente, o fluxo sanguíneo total é expresso por:

$$Q = Q_{\text{liver}} + Q_{\text{gut}} + Q_{\text{kidney}} + Q_{\text{rp}} + Q_{\text{sp}} + Q_{\text{bone}} \quad (6.3)$$

O modelo PBPK proposto foi escrito inteiramente no programa MatLab 7.12 (R2011a) (MathWorks, Natick, Massachusetts, US) e executado em um computador pessoal padrão (Intel Core i7 5500U CPU 2.4 GHz). Os parâmetros fisiológicos adotados aqui foram extraídos ou derivados de diferentes fontes, tais como [O'Flaherty \(1991\)](#), [Pertinez, Chenel e Aarons \(2013\)](#) e estão listados na Tab. 11. O valor em regime permanente da concentração da droga no osso define uma entrada no modelo de remodelamento ósseo baseado em populações celulares osseas.

6.2.1.1 Modelamento do tecido ósseo

Os componentes mineralizados do tecido ósseo são descritos mediante uma adaptação do modelo de compartimento de tecido limitado pela taxa de permeabilidade ([NESTOROV, 2003](#); [PERTINEZ; CHENEL; AARONS, 2013](#)). Assim, o compartimento ósseo é composto por um compartimento vascular, correspondente a superfície do osso, e um extravascular, correspondente a matriz óssea. O processo de remodelamento ósseo governará a troca entre esses

Tabela 11 – Parâmetros fisiológicos utilizados no modelo PBPK.

Símbolo	Unidade	Valor	Descrição
Q_c	l/h	276	Saída cardíaca
Q_{gut}	l/h	$0.19Q_c^a$	Fluxo sanguíneo para o intestino
Q_{kidney}	l/h	$0.19Q_c^a$	Fluxo sanguíneo para o rim
Q_{liver}	l/h	$0.06Q_c^a$	Fluxo sanguíneo para o fígado
Q_{bone}	l/h	$0.19Q_c^a$	Fluxo sanguíneo para o osso
Q_{rp}	l/h	$0.36Q_c^a$	Fluxo sanguíneo para tecidos bem perfundidos
Q_{sp}	l/h	$0.125Q_c$	Fluxo sanguíneo para tecidos mal perfundidos
V_{gut}	l	$0.2895BW^b$	Volume do intestino
V_{kidney}	l	$0.004BW^c$	Volume do fígado
V_{liver}	l	$0.025BW^c$	Volume do rim
V_{rp}	l	$0.04BW^c$	Vomule dos tecidos bem perfundidos
V_{bone}	l	$0.04BW^d$	Volume do osso
V_{sp}	l	4	Volume dos tecidos mal perfundidos
R_{gut}	n/a	0.9^b	Coefficiente de partição intestino/plasma
R_{liver}	n/a	0.47^b	Coefficiente de partição fígado/plasma
R_{kidney}	n/a	3^b	Coefficiente de partição intestino/plasma
R_{rp}	n/a	0.9^b	Coefficiente de partição rim/plasma
R_{sp}	n/a	0.6^b	Coefficiente de partição tecidos mal perfundidos/plasma
R_{bone}	n/a	2	Coefficiente de partição osso/plasma
CL_{renal}	n/a	0.03^b	Eliminação renal
CL_{hepato_bilis}	n/a	0.03^b	Eliminação hepato-biliar
F_u	n/a	0.73^b	Fração desacoplada no sangue

^a Brown *et al.* (1997).^b Pertinez, Chenel e Aarons (2013).^c Yokley *et al.* (2006).^d O'Flaherty (1991).

dois compartimentos. Expressando em termos matemáticos, a concentração em superfície óssea vascularizada e matriz óssea extravascular pode ser modelada por:

$$\begin{aligned}
 \frac{dA_{vas}}{dt} &= \left(\frac{Q_{bone}C_A}{V_{vas}} - \frac{Q_{bone}A_{vas}}{V_{vas}R_{bone}} \right) - k_{form} \frac{A_{vas}}{V_{vas}} + k_{res} \frac{A_{bm}}{V_{bm}} \\
 \frac{dA_{bm}}{dt} &= k_{form} \frac{A_{vas}}{V_{vas}} - k_{res} \frac{A_{bm}}{V_{bm}}
 \end{aligned} \tag{6.4}$$

Os termos k_{form} e k_{res} descrevem as taxas de formação óssea e de reabsorção óssea, respectivamente, e são ambos definidos de forma similar no modelo de populações de células ósseas. A Fig. 73 ilustra o modelo para o tecido ósseo.

O ajuste dos termos k_{form} e k_{res} possibilita modificar a quantidade de droga que vai para cada subcompartimento do tecido ósseo.

6.2.2 Modelo de populações celulares

O remodelamento ósseo é um mecanismo biológico de adaptação óssea envolvendo primariamente a formação óssea mediada por osteoblastos sequenciais e reabsorção óssea mediada

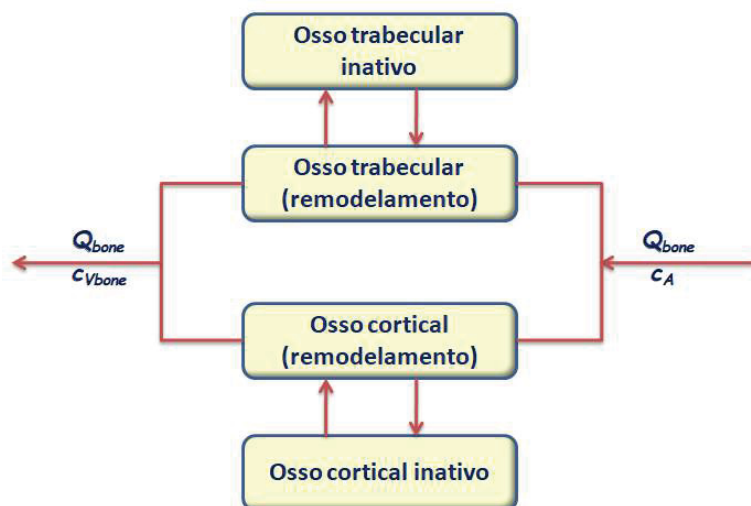


Figura 73 – Modelo compartimental para o tecido ósseo. Fonte: Preparado pelo autor.

por osteoclastos no mesmo local, agindo para manter a homeostase óssea, reparando pequenos defeitos e substituindo a matriz óssea (BURR; ALLEN, 2013). Uma rede complexa regula as interações entre as células ósseas. A via de sinalização RANK-RANKL-OPG demonstrou ser um importante regulador da remodelamento ósseo atuando na osteoclastogênese (HOFBAUER *et al.*, 2004; MARTIN, 2004). O RANKL é uma citocina (fator ligado à membrana) produzida pelos osteoblastos e células estromais que se liga ao seu receptor RANK expresso pelos osteoclastos, induzindo tanto a diferenciação quanto a ativação dos osteoclastos. A osteoprotegrina (OPG), também produzida por células estromais / osteoblásticas, liga-se ao RANKL para prevenir a estimulação RANKL do RANK, inibindo a reabsorção óssea (PIVONKA *et al.*, 2008). Desequilíbrios na via RANK-RANKL-OPG estão intimamente associados com doenças como osteoporose, osteopenia, tumores, etc. É conjecturado que uma superprodução de RANKL está associada com o desenvolvimento da osteoporose pós-menopausa (MILLER, 2009). Além disso, o fator de crescimento transformador ($TGF-\beta$) estimula a diferenciação osteoblástica e promove a formação óssea e hormônios como o hormônio da paratireóide (PTH) atua inibindo a OPG e aumentando a expressão de RANKL, o que promove a reabsorção óssea. Neste contexto, a modelagem matemática fornece uma ferramenta poderosa para estudar as interações entre as células ósseas, seus reguladores bioquímicos e, assim, analisar o remodelamento ósseo em cenários distintos. Lemaire *et al.* (2004) propõe um modelo matemático para a evolução temporal das populações de células ósseas através de um sistema de equações diferenciais. O modelo possui características interessantes como o acoplamento osteoblastos-osteoclastos, a via RANK-RANKL-OPG, os efeitos antagônicos da administração de PTH influenciando os osteoblastos ativos no controle da produção de OPG e RANKL, permitindo explorar algumas disfunções metabólicas ósseas. Além disso, o modelo inclui o fator de crescimento $TGF-\beta$ persuadindo a diferenciação dos osteoblastos precursores.

Neste trabalho foram incluídas algumas modificações na proposta original de Lemaire *et*

al. (2004) para incorporar um estímulo mecânico baseado na densidade de energia de tensão avaliada em microescala (SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013) e uma regulação farmacológica devido a uma concentração de anti-reabsorção em matriz óssea (ROSS; MEHTA; CABAL, 2017). A dinâmica das populações de células ósseas, construída a partir do trabalho de Lemaire *et al.* (2004), está definida nas Eqs. 6.5-6.7. A Eq. 6.8, relacionada a deposição da concentração da droga no osso, foi acrescentada ao sistema onde BA e BI representam a concentração de medicamento anti-reabsorção¹ na matriz óssea e no plasma, respectivamente. As variáveis OB_p , OB_a e OC_a referem-se a pré-osteoblastos, osteoblastos ativos e osteoclastos ativos, respectivamente. O comportamento das células ósseas é regulado quando os receptores localizados na superfície das células são ativados por citocinas, produzidas por outras células ou por si só. A cinética química das reações pode ser representada pela lei da ação de massa. Um esquema gráfico do modelo é apresentado na Fig. 74.

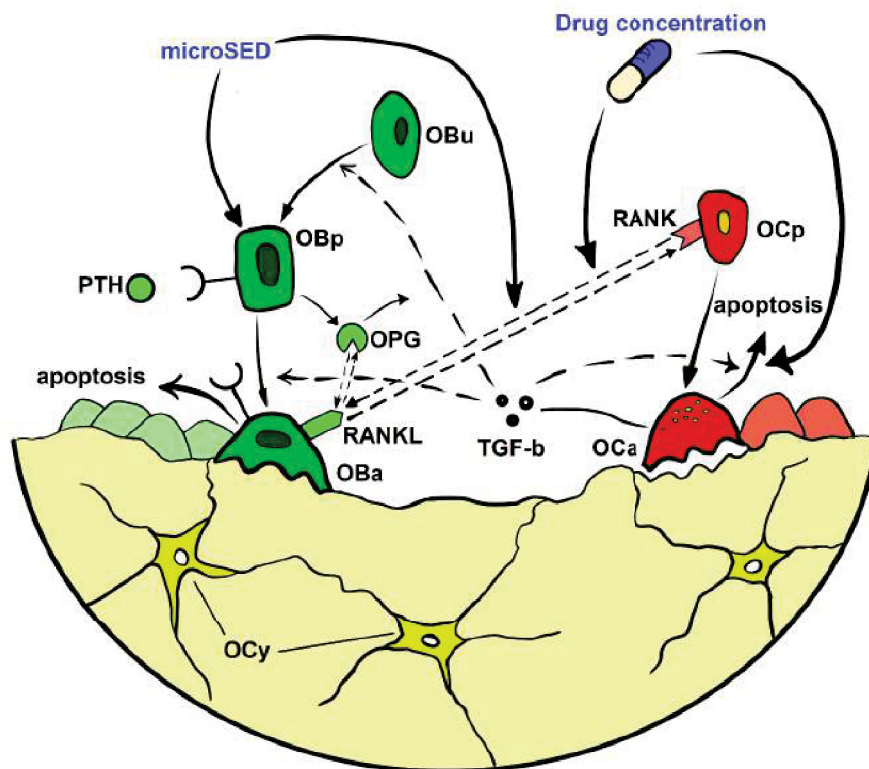


Figura 74 – Esboço do modelo de populações de células ósseas. A densidade de energia de deformação avaliada na microescala (microSED) e a concentração de fármaco desempenham um papel regulador na dinâmica das populações de células. Arte: Miguel T. Bahia.

¹ As drogas usadas para tratamento e prevenção da osteoporose podem ser divididas basicamente em duas categorias: agentes anti-reabsortivos ou agentes anabólicos. Agentes anti-reabsortivos reduzem a reabsorção óssea, levando ao aumento da DMO em vários graus. Estrogênio, raloxifeno, bisfosfonatos e o anticorpo monoclonal humano para RANKL estão incluídos nesta categoria. Por outro lado, agentes anabólicos como a teriparatida (PTH1-34) e o paratormônio total (PTH1-84) estimulam a formação óssea, aumentando, assim, a DMO (SZULC; BOUXSEIN, 2011).

$$\frac{dOB_p}{dt} = D_R\pi_C + P_{OB_p}OB_p\Pi_\varepsilon - \frac{D_B}{\pi_C} \cdot OB_p \quad (6.5)$$

$$\frac{dOB_a}{dt} = \frac{D_B}{\pi_C}OB_p - k_BOB_a \quad (6.6)$$

$$\frac{dOC_a}{dt} = D_C\pi_L - (1 + k_7BA)D_A\pi_COC_a \quad (6.7)$$

$$\frac{dBA}{dt} = k_8c_{drug}(1 - BA) - k_9BA \quad (6.8)$$

tal que c_{drug} é a concentração da droga que atinge o osso (extraída do modelo PBPK), BA é um estímulo normalizado (entre 0 e 1) devido a droga antireabsortiva, D_B é um fator de proporcionalidade e π_C é a influência de TGF- β , expressa por:

$$D_B = f_0d_B\pi_C = \frac{C + f_0C^S}{C + C^S} \quad (6.9)$$

O RANKL induz a diferenciação de osteoclastos ativos que liberam TGF β causando apoptose osteoclástica e o controle da diferenciação de osteoblastos.

A concentração de droga no osso extraída do modelo PBPK é usada aqui para desencadear um efeito antirreabsortivo através de uma função de farmacoregulação Π_{BA} .

A influência RANKL, π_L é obtida por:

$$\pi_L = \frac{k_3}{k_4} \frac{K_L^P \cdot \pi_P \cdot B}{1 + \frac{k_3}{k_4} + \frac{k_1}{k_2k_0} \left(\frac{K_O^P}{\pi_P + I_0} \right)} \left(1 + \Pi_{BA} + \frac{I_L + P_{RL\varepsilon_{bm}}}{r_L} \right) \quad (6.10)$$

onde π_P é a fração de receptores de PTH ocupados que é expressa por:

$$\pi_P = \frac{\frac{I_P}{k_P} + \frac{S_P}{k_P}}{\frac{I_P}{k_P} + \frac{k_6}{k_5}} \quad (6.11)$$

e o termo $P_{RL\varepsilon_{bm}}$ corresponde à variação do RANKL relacionada a mudanças na densidade de energia de deformação, ativada apenas no desuso e expressa por:

$$P_{RL\varepsilon_{bm}} = \kappa \left(1 - \frac{w_{\varepsilon_{bm}}}{w_{\varepsilon_{bm, st}}} \right) \quad (6.12)$$

onde a constante de ajuste κ é nula para $w_{\varepsilon_{bm}} \geq w_{\varepsilon_{bm, st}}$ e positiva nos demais casos.

O termo Π_{BA} é uma função fármaco-reguladora que simula o efeito da administração externa de uma droga antirreabsortiva na população de células. O termo foi adicionado na expressão original proposta por [Lemaire et al. \(2004\)](#) para a equação de concentração de RANKL, sendo expressa por:

$$\Pi_{BA} = k_{BA}BA \quad (6.13)$$

onde BA é um estímulo (normalizado entre 0 e 1) devido à droga antireabsortiva que se prende ao osso e k_{BF} é uma constante de ajuste para o modelo.

A população de pré-osteoblastos OB_p aumenta com a diferenciação de células osteoblásticas progenitoras com uma taxa de diferenciação máxima D_R , promovida pelo fator de crescimento TGF- β . Por outro lado, a população de precursores de osteoblastos diminui devido à diferenciação dos osteoblastos precursores em osteoblastos ativos, que ocorre em uma taxa máxima. Seguindo a proposta de [Scheiner, Pivonka e Hellmich \(2013\)](#), o estímulo mecânico é modelado adicionando um termo na Eq. 6.5, que regula a proliferação de osteoblastos em função do valor da densidade de energia de deformação avaliada localmente. A função Π_ε é a mecanorregulação e P_R é a constante que indica a proliferação de osteoblastos de acordo com a densidade de energia da deformação:

$$\Pi_\varepsilon = \Pi_{\varepsilon_{st}} \left(1 + \lambda \left(\frac{w_{\varepsilon_{bm}}}{w_{\varepsilon_{bm_{st}}}} - 1 \right) \right) \quad (6.14)$$

onde $\Pi_{\varepsilon_{st}}$ é o valor de equilíbrio de Π_ε , $w_{\varepsilon_{bm}}$ é o valor da densidade de energia de deformação local e $w_{\varepsilon_{bm_{st}}}$ é o valor de equilíbrio. O parametro λ é uma constante de ajuste que é nula para $w_{\varepsilon_{bm}} \leq w_{\varepsilon_{bm_{st}}}$ e positivo caso contrário. Na presença de doenças ósseas, como a osteoporose ou mesmo durante o tratamento com agentes antirreabsortivos, este parâmetro deve ser recalibrado, considerando que tais situações modificam significativamente a resposta óssea aos estímulos mecânicos.

A população de osteoblastos ativos OB_a é aumentada de acordo com a diferenciação pré-osteoblastos que ocorre com a taxa máxima de diferenciação D_B que é inibida pelo TGF- β . A população é reduzida pela apoptose de osteoblastos ativos que ocorre com taxa de apoptose k_B .

Drogas anti-reabsortivas, como os bisfosfonatos, ligam-se à hidroxiapatita no osso e inibem a reabsorção óssea pelos osteoclastos. No modelo, a perda de eficácia dos osteoclastos é simulada por uma mudança na concentração de RANKL na Eq. 6.10 e por um aumento na taxa de apoptose de osteoclastos ativos na Eq. 6.7. O bifosfonato se fixa em cristais de hidroxiapatita do osso, em uma reação reversa de primeira ordem e segunda-ordem para frente ([ROSS; MEHTA; CABAL, 2017](#)). A Eq. 6.8 fornece valores entre $[0,1]$, representando a concentração do fármaco na matriz óssea, conforme [Ross, Mehta e Cabal \(2017\)](#). O agente anti-reabsortivo é extraído do plasma sanguíneo, se liga ao osso com uma taxa de transferência de plasma para o osso k_8 e é eliminado com uma taxa k_9 .

Como [Ross, Mehta e Cabal \(2017\)](#), o modelo incorpora um biomarcador de referência para a densidade mineral óssea (BMD) no sistema de equações diferenciais (Eqs. 6.5 - 6.8), aqui denotado como a variável adimensional BM na Eq. 6.15. A evolução da DMO é governada pela diferença entre a razão osteoblastos/osteoclastos atual e a razão inicial de referência, e também pela diferença entre o biomarcador e um valor de referência:

$$\frac{dBM}{dt} = k_{10} \left(\frac{OB_a}{OC_a} - k_{12} \right) - k_{11}(BM - 1) \quad (6.15)$$

Observe que, na ausência de tratamento, o biomarcador da DMO retorna ao valor de referência

1. A inclusão da Eq. 6.15 torna o modelo mais flexível, e permite lidar com mudanças locais de DMO comparando os resultados das simulações com observações clínicas placebo-controladas (ROSS; MEHTA; CABAL, 2017).

Os parâmetros do modelo estão resumidos na tabela 12

Tabela 12 – Parâmetros utilizados na simulação do modelo de remodelamento ósseo. Valores extraídos do Refs. Lemaire *et al.* (2004) exceto $k_i (i = 7, \dots, 12)$ e k_{BA} ajustado pelo autor

Símbolo	Unidade	Valor	Description
C^S	pM	5×10^{-3}	Número de OC a atingir fluxo de meia diferenciação
D_A	dia ⁻¹	0.7	Taxa de apoptose de osteoclastos causada por TGF- β
d_B	dia ⁻¹	0.7	Taxa de diferenciação de osteoblastos responsivos
D_C	pM.dia ⁻¹	2.1×10^{-3}	Taxa de diferenciação de osteoclastos precursores
D_R	pM.dia ⁻¹	7×10^{-4}	Taxa de diferenciação de osteoblastos progenitores
f_0	adim.	0.05	Proporção fixa
I_L	pM.dia ⁻¹	$0 - 10^6$	Taxa de administração de RANKL
I_O	pM.dia ⁻¹	$0 - 10^6$	Taxa de administração de OPG
I_P	pM.dia ⁻¹	$0 - 10^6$	Taxa de administração de PTH
K	pM	10	Concentração fixa de RANK
k_1	pM ⁻¹ .dia ⁻¹	10^{-2}	Taxa de acoplamento OPG-RANKL
k_2	dia ⁻¹	10	Taxa de desacoplamento de OPG-RANKL
k_3	pM ⁻¹ .dia ⁻¹	5.8×10^{-4}	Taxa de acoplamento RANK-RANKL
k_4	pM.dia ⁻¹	1.7×10^{-2}	Taxa de desacoplamento RANK-RANKL
k_5	pM ⁻¹ .dia ⁻¹	0.02	Taxa de acoplamento de PTH com seu receptor
k_6	dia ⁻¹	3	Taxa de desacoplamento de PTH
k_B	dia ⁻¹	0.189	Taxa de eliminação de osteoblastos ativos
K_L^P	pmol/pmol	3×10^6	RANKL máximo preso em cada superfície de célula
k_O	dia ⁻¹	0.35	Taxa de eliminação de OPG
K_O^P	dia ⁻¹	2×10^5	Taxa mínima de produção de OPG por célula
k_P	dia ⁻¹	86	Taxa de eliminação de PTH
r_L	pM.dia ⁻¹	10^3	Taxa de produção e eliminação de RANKL
S_P	pM.dia ⁻¹	250	Taxa de síntese de PTH sistêmico
λ	adim.	1.2	Parâmetro de ajuste anabólico
κ	adim	5×10^2	Parâmetro de inibição de RANKL
$\Pi_{\epsilon_{st}}$	adim.	0.5	Equilíbrio da função mecanoreguladora
$w_{\epsilon_{bst}}$	Pa	0.78	Limite inferior da SED
k_7	adim.	0.3	Parâmetro da função de Hill function para a apoptose de OC_a
k_8	pM.dia ⁻¹	6×10^{-3}	Transferência de bisfosfonato do plasma para o osso
k_9	1/h	5×10^{-4}	Taxa de eliminação do bisfosfonato no osso
k_{10}	1/h	25×10^{-5}	Taxa OC_a/OB_a de primeira ordem de DMO
k_{11}	1/h	1.5×10^{-4}	Equilíbrio da DMO
k_{12}	adim.	0,7979	Linha de referência de OC_a/OB_a
k_{BA}	adim.	1	Parâmetro da função de Hill para a regulação da droga

6.2.3 Densidade de energia de deformação de microescala

A densidade de energia de deformação avaliada em microescala (microSED) é adotada como um estímulo mecanorregulatório dos osteócitos para conduzir o processo de remodelamento ósseo. Conforme mencionado anteriormente, muitos estudos adotam a densidade de energia local

como estímulo de referência para ativar o processo de remodelamento óssea. De acordo com a magnitude dessa energia, o algoritmo de remodelamento distingue zonas de remodelamento distintas e ativa comportamentos distintos.

A avaliação da densidade de energia de deformação microscópica segue a proposta de [Scheiner, Pivonka e Hellmich \(2013\)](#), que permite considerar a constituição não homogênea do osso e a heterogeneidade associada de suas características mecânicas ([ZAOU, 2002](#)). A transição entre macroescala e microescala envolve técnicas de homogeneização originadas da micromecânica do contínuo. Conforme ([ZAOU, 2002](#)), as técnicas clássicas de homogeneização buscam a complexidade de um corpo não homogêneo real por um corpo homogêneo fictício que se comporta globalmente da mesma maneira. No caso do osso, que apresenta uma estrutura hierárquica bastante complexa em relação aos arranjos microscópicos de seus constituintes e propriedades mecânicas, tais procedimentos representam uma alternativa viável para obtenção de propriedades mecânicas efetivas do material a ser utilizado na análise estrutural. Nesta perspectiva, pode-se citar o trabalho de [Fritsch e Hellmich \(2007\)](#) que propõe um modelo de material multiescala para o osso considerando sua estrutura hierárquica em um procedimento de homogeneização em múltiplos passos, permitindo prever as propriedades elásticas do osso no nano e sub-microescala.

Por simplicidade, escolhe-se um comprimento característico para o elemento de volume representativo (EVR) que permite que o osso seja razoavelmente representado como um composto bifásico de matriz óssea extravascular com espaço de poros vasculares entre os mesmos, como mostrado na Fig. 75. Cada constituinte tem uma fração de volume correspondente f_i , definida como $f_i = \frac{V_i}{V_{total}}$, com V_i sendo o volume constituinte de i e V_{total} sendo o volume total, obedecendo a relação:

$$f_{bm} + f_{vas} = 1 \quad (6.16)$$

onde f_{bm} corresponde a fração de volume da matriz óssea extravascular e f_{vas} a fração de volume do espaço vascular dos poros. Devido a não homogeneidades, as frações volumétricas para cada uma dessas fases variam de acordo com o tipo e o local do osso. No caso de osso cortical, a fração volumétrica da matriz óssea extravascular situa-se aproximadamente entre 0,7 e 0,95, enquanto que para o osso trabecular os valores estão entre 0,1 e 0,5. ([SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2016](#); [COOPER et al., 2007](#); [PADILLA et al., 2008](#); [BOUTROY et al., 2005](#); [BOUTROY et al., 2011](#)).

É possível expressar f_{vas} (ou f_{bm}) em termos da densidade aparente $\rho = \frac{m_{total}}{V_{total}}$, sendo m_{total} a massa total. Portanto:

$$f_{vas} = 1 - \frac{V_{bm}}{(m_{total}/\rho)} \quad (6.17)$$

Atribuindo massa zero ao espaço vascular dos poros, a expressão se reduz para:

$$f_{vas} = 1 - \frac{\rho}{\rho_t} \quad \text{or} \quad f_{bm} = \frac{\rho}{\rho_t} \quad (6.18)$$

onde ρ_t é uma densidade de uma amostra óssea imaginária sem poros vasculares.

A evolução temporal da fração volumétrica do constituinte ósseo é incorporada no modelo de populações de células ósseas. Assim, a fração volumétrica da matriz óssea extravascular diminui devido a reabsorção óssea e aumenta devido à formação óssea. Em termos matemáticos, isso pode ser expresso pela equação:

$$\frac{df_{bm}}{dt} = k_{form}N_{OB_a} - k_{res}N_{OC_a} \quad (6.19)$$

onde k_{form} corresponde a taxa de formação da matriz óssea por unidade de tempo devido às atividades dos osteoblastos e k_{res} sendo a taxa de reabsorção devido às atividades dos osteoclastos. Por outro lado, a fração volumétrica do espaço vascular dos poros diminui devido à reabsorção óssea e aumenta devido à formação óssea, o que resulta na condição:

$$\frac{df_{vas}}{dt} = -\frac{df_{bm}}{dt} = -k_{form}N_{OB_a} + k_{res}N_{OC_a} \quad (6.20)$$

Observe que nas Eqs. 6.19 e 6.20, as variáveis N_{OB_a} e N_{OC_a} correspondem respectivamente, ao número de osteoblastos e osteoclastos ativos, definidos por:

$$N_i = H(n_i - \bar{n}_i) \quad (6.21)$$

\bar{n}_i é o número de células i inativas no estado estável e H é a função degrau definida por:

$$H(x - x_0) = \frac{(x - x_0) + \text{abs}(x - x_0)}{2} \quad (6.22)$$

Do ponto de vista da micromecânica do contínuo, a rigidez homogênea de quarta ordem do osso cortical \mathbb{C}_{cort}^{hom} , é:

$$\mathbb{C}_{cort}^{hom} = \sum_r f_r \mathbb{C}_r : \mathbb{A}_r^{est} \quad (6.23)$$

onde \mathbb{C}_r é o tensor de rigidez de quarta ordem microscópico do constituinte r , com $r = vas, bm$ e \mathbb{A}_r^{est} é a estimativa do tensor de concentração de tensão de quarta ordem correspondente, relacionando os tensores de segunda ordem macroscópicos e microscópicos. \mathbb{A}_r^{est} pode ser estimado resolvendo-se o problema clássico de inclusão matricial de Eshelby (ESHELBY, 1957), por meio do esquema Mori-Tanaka:

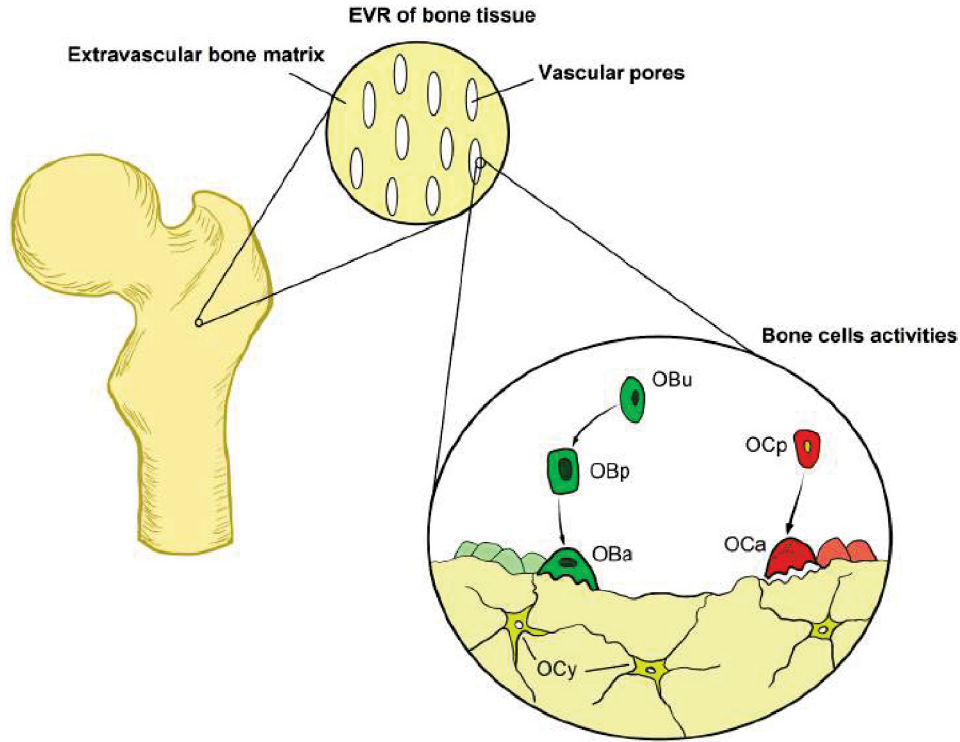


Figura 75 – Representação micromecânica do osso como material compósito bifásico de poros "vasculares" e matriz óssea "extravascular" com frações de volume f_{vas} e f_{bm} , respectivamente. Poros vasculares hospedam osteoblastos e osteoclastos em vários estágios de diferenciação e uma grande variedade de fatores bioquímicos. Arte: Miguel T. Bahia.

$$\mathbb{A}_r^{est} = \left[\mathbb{I} + \mathbb{P}_r^{bm} : (\mathbb{C}_r - \mathbb{C}_{bm})^{-1} \right] : \left\{ \sum_s f_s \left[\mathbb{I} + \mathbb{P}_s^{bm} : (\mathbb{C}_r - \mathbb{C}_{bm})^{-1} \right] \right\}^{-1} \quad (6.24)$$

onde o índice r denota cada fase, e a soma sobre o índice s inclui ambas as fases, $s = vas, bm$. Além disso, \mathbb{I} é o tensor identidade de quarta ordem com os componentes definidos pelo delta de Kronecker, $\delta_{ij} = 1$ para $i = j$ e zero caso contrário, sendo $I_{ijkl} = 1/2 (\delta_{ik}\delta_{jl} + \delta_{il}\delta_{jk})$, e \mathbb{P}_r^{bm} é o tensor de Hill da fase r inserido na matriz com rigidez \mathbb{C}_{bm} .

As frações volumétricas são obtidas a partir da evolução temporal do modelo de população celular. Os tensores de rigidez foram extraídos do trabalho de [Scheiner, Pivonka e Hellmich \(2013\)](#).

O tensor de tensão macroscópico atuando sobre o osso cortical Σ_{cort} , está relacionado ao tensor de deformação macroscópica \mathbb{E}_{cort} correspondente, através do tensor de rigidez macroscópico, utilizando a lei constitutiva elástica linear:

$$\Sigma_{cort} = \mathbb{C}_{cort}^{hom} : \mathbb{E}_{cort} \iff \mathbb{E}_{cort} = (\mathbb{C}_{cort}^{hom})^{-1} : \Sigma_{cort} \quad (6.25)$$

O tensor de deformação da matriz óssea extravascular, correspondente à tensão macroscópica Σ_{cort} , pode ser expressa com o tensor de concentração de tensão \mathbb{A}_{bm}^{est} definido na Eq. 6.24, isto é:

$$\boldsymbol{\varepsilon}_{bm} = \mathbb{A}_{bm}^{est} : \mathbb{E}_{cort} = \mathbb{A}_{bm}^{est} : [(\mathbb{C}_{cort}^{hom})^{-1} : \mathbb{E}_{cort}] \quad (6.26)$$

A densidade de energia da deformação microscópica na matriz óssea extravascular é expressa por:

$$\Psi_{bm} = \frac{1}{2} \boldsymbol{\varepsilon}_{bm} : \mathbb{C}_{bm} : \boldsymbol{\varepsilon}_{bm} \quad (6.27)$$

A densidade de energia de deformação microscópica (microSED) Ψ_{bm} obtida pela técnica de homogeneização pode agora ser usada como uma função mecanorreguladora, fornecendo um valor escalar representativo em microescala associado ao estado de tensão macroscópico tridimensional.

O modelo de populações de células ósseas foi implementado incorporando uma estrutura FE para o caso tridimensional. Assim, cada interação da análise estrutural calcula a densidade de energia de micro-tensão local para cada nó da malha discretizada. Portanto, o sistema de equações diferenciais que governa a evolução temporal das populações de células ósseas é resolvido. Uma nova população de células é calculada em cada nó e as frações de volume são atualizadas em cada iteração. O novo tensor de rigidez homogênea \mathbb{C}_{cort}^{hom} pode fornecer um módulo de elasticidade médio E_μ para cada nó da malha FE, ou seja:

$$E_\mu = \frac{\mathbb{C}_{11}^{hom} + \mathbb{C}_{22}^{hom} + \mathbb{C}_{33}^{hom}}{3} \quad (6.28)$$

Note que uma lei fenomenológica, Eqs. 5.9 - 5.10 relacionando o módulo de elasticidade e as densidades de cinza acessadas a partir de imagens de TC é usada na primeira iteração do algoritmo. Posteriormente, o tensor de rigidez homogeneizado é usado para fornecer o módulo de elasticidade média atualizado.

RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

On ne voit bien qu'avec le coeur. L'essentiel est invisible pour les yeux.

Le Petit Prince (1943), Antoine de Saint-Exupéry. ([SAINT-EXUPERY, 2010](#))

Nos capítulos precedentes foram fundamentados os procedimentos desenvolvidos na presente pesquisa. Destacam-se os relacionados à reconstrução sólida de um fêmur fraturado a partir de imagens de TC e mapeamento de propriedades isotrópicas heterogêneas ([Capítulo 5](#)), as distintas abordagens para a simulação numérica do remodelamento ósseo ([Capítulo 2](#)), os modelos de remodelamento ósseo baseados na dinâmica de populações celulares ([Capítulo 3](#)), os modelos farmacocinéticos ([Capítulo 4](#)) e, finalmente, a proposta do modelo integrado ([Capítulo 6](#)). Neste capítulo são apresentados os principais resultados das simulações numéricas efetuadas no modelo proposto para o remodelamento ósseo, que integra a dinâmica de células ósseas com um modelo farmacocinético baseado em fisiologia. Além disto, foram incluídas simulações de etapas preliminares para a construção do modelo completo, tais como o modelo de elementos finitos específico do paciente (construído a partir das imagens de TC), uma plataforma computacional de remodelamento ósseo (testada inicialmente com o modelo clássico de Stanford isotrópico) e o modelo farmacocinético baseado em fisiologia (PBPK). A título ilustrativo, os modelos farmacológicos mono e bicompartimentais para um bisfosfonato foram também simulados.

7.1 Análise estrutural pelo MEF do fêmur reconstruído

Um fêmur proximal fraturado foi reconstruído numericamente a partir de imagens de tomografia obtidas *in vivo* por razões diagnósticas no Centro para Diagnóstico por Imagem do Hospital Santa Catarina (São Paulo, Brasil) e cedidas pelo professor Marcelo de Medeiros Pinheiro do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). O

paciente em estudo é uma mulher de 60 anos com histórico médico de osteoporose (Fig. 61). A reconstrução utilizou 243 fatias tomográficas espaçadas em 1.5 mm, correspondendo a aproximadamente 3/4 do fêmur. A fratura ocorreu com deslocamento lateral e angularidade entre os dois fragmentos resultantes. A descrição e os resultados dos procedimentos adotados na reconstrução tridimensional a partir das imagens de TC e o mapeamento de propriedades materiais para o modelo sólido discretizado foi apresentada no [Capítulo 5](#).

7.1.1 Definição das condições de contorno

A escolha adequada das condições de contorno exige atenção especial considerando as especificidades da análise estrutural biomecânica. Note que nesta primeira simulação FE adotou-se apenas um caso de carga referente a um apoio simples em uma perna ("*one leg stance*", em inglês). Os modelos propostos por [Nedoma e Stehlik \(2011\)](#), [Firoozbakhsh e Cowin \(1981\)](#) foram adaptados para definir os valores de força adutora aplicada ao acetábulo e a ação da força abductora no trocanter maior.

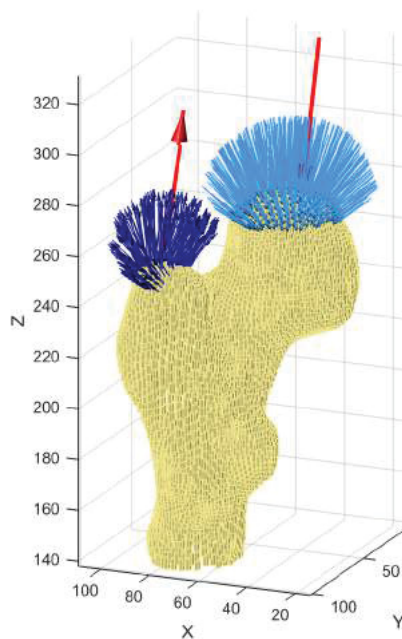


Figura 76 – Detalhe da carga aplicada ao fêmur, forças nas juntas distribuídas no acetábulo e forças adutoras distribuídas no trocanter maior. Visualização desenvolvida em Matlab. Elaborado pelo autor.

Considerando um peso corporal de 680 N, um equilíbrio de força fornece as forças adutora e abductora, que são 2168 N e 1632 N, respectivamente. O equilíbrio de força que atua sobre a pelve segue a proposta de ([NEDOMA; STEHLIK, 2011](#)), na qual uma força resultante atuando na cabeça femoral forma 16° com o eixo z e uma força abductora resultante atuando na grande forma do trocânter 22° com o eixo z. Para obter uma distribuição mais realista, essas forças resultantes foram distribuídas proporcionalmente nas faces de elementos finitos nos limites

da cabeça do fêmur e trocânter maior dentro de uma distância especificada, como mostrado na Fig. 76. Além disso, o autor assumiu uma proporcionalidade entre a face normal para o elemento e a força resultante para obter cada força aplicada. Tais estratégias visam fornecer um caso de carregamento mais adequado para a simulação FE 3D. Os nós da parte inferior do fêmur foram mantidos fixos. Esta condição de contorno não produz a melhor representação fisiológica do padrão de deformações do fêmur, conforme discutido por (SPEIRS *et al.*, 2007). Adotou-se tal estratégia devido a ausência da extremidade distal (extremidade inferior) do fêmur nas imagens de TC disponíveis.

O carregamento simples de um caso de carga foi utilizado na análise estrutural pelo MEF e também na plataforma de remodelamento ósseo testada com o modelo de Stanford isotrópico. Visando atingir uma configuração de forças mais próximas das condições de carga fisiológica e assim obter melhores resultados, na simulação do modelo integrado proposto para o remodelamento ósseo foi adotado um carregamento mais sofisticado, composto por três casos de carga, conforme ilustra a Fig. 77.

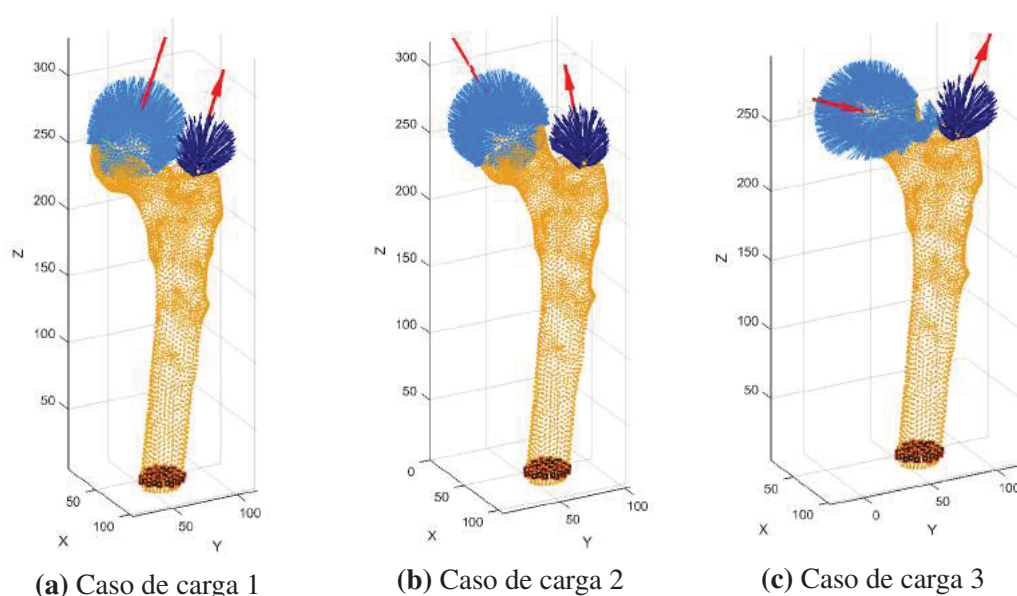


Figura 77 – Casos de carga adotados na simulação de remodelamento ósseo. A fim de obter uma distribuição de carga mais realista, foram combinados 3 casos de carga simulando um padrão de marcha humana. As cargas concentradas especificadas na Tab. 13 foram convertidas em carregamentos proporcionalmente distribuídos no acetábulo e no trocânter maior do fêmur simulando as forças abdutores e adutoras extremas que atuam no fêmur proximal durante um ciclo de marcha.

As condições de contorno foram baseadas na proposta de Carter, Fyhrie e Whalen (1987), que representa as reações articulares e as forças musculares abductoras para um ciclo de marcha padrão. Para cada ciclo de análise estrutural pelo MEF, três casos de carga correspondentes aos limites máximos de adução, abdução e para o suporte médio ("one leg stance", em inglês) do ciclo da marcha foram analisados sequencialmente (Fig. 77). As orientações e magnitudes das forças foram adaptadas de Hambli *et al.* (2016) e estão listadas na Tab. 13. As cargas concentradas

Tabela 13 – Casos de carga usados no modelo FE referentes a uma marcha de caminhada padrão. Magnitude e orientação das forças em relação aos planos frontal e sagital (HAMBLI *et al.*, 2016; CARTER; FYHRIE; WHALEN, 1987).

Carga	Forças nas juntas [N]	Orientação [deg]		Forças abdutoras [N]	Orientação [deg]	
		Frontal	Sagital		Frontal	Sagital
Caso 1	2317	24	6	703	28	15
Caso 2	1158	-15	35	351	-8	9
Caso 3	1548	56	-20	468	35	16

propostas por Hambli *et al.* (2016) foram transformadas em cargas equivalentes e distribuídas proporcionalmente na cabeça femoral e trocanter maior, considerando-se que a aplicação de forças é distribuída em uma área da cabeça femoral e das superfícies do trocânter maior.

Para extrair o máximo estímulo mecânico produzido pela combinação dos três casos de carregamento, o autor adotou o maior valor nodal de densidade de energia de deformação dos casos de carga combinada avaliados no ponto local. Tal opção é adequada neste contexto, visto que a análise estática não incorpora o histórico de carregamento e os ciclos de carga, que geralmente surgem em atividades diárias reais.

7.1.2 Resultados da análise pelo MEF

Esta seção apresenta uma análise estrutural pelo MEF com o modelo de elementos finitos específico do paciente proposto (Fig. 78). Um caso de carregamento foi implementado conforme ilustra a Fig. 76. Os resultados da análise FE são mostrados em termos de tensões e deformações principais e pela tensão equivalente de Druker-Prager. Considerando um estado geral de tensão em um ponto, as tensões principais correspondem às tensões normais máximas presentes nos planos com componentes de tensão de cisalhamento nulos.

Os resultados para tensões principais e tensão equivalente são ilustrados na Fig. ???. Nas Figs. 79b e 79c pode-se visualizar a distribuição de tensão de tração e de compressão (tensões principais 1 e 3) em torno do eixo neutro do fêmur devido ao momento fletor produzido.

A mesma análise estrutural foi realizada em um fêmur com duas distribuições homogêneas do módulo de elasticidade para osso cortical e trabecular, visando comparar as duas situações: propriedades homogêneas e não homogêneas. O módulo de elasticidade é ajustado para 14,95 GPa para o osso cortical e 1,14 GPa para o osso trabecular, conforme adotado por Sotto-Maior *et al.* (2016). Os resultados de ambas as simulações estão resumidos em Tabela 14.

O comportamento de ambos os modelos, homogêneo e não homogêneo, apresentou valores relativamente próximos para as tensões principais e para as tensões equivalentes (tensão de Drucker-Prager). Tal resultado pode ser explicado pelo fato de que os módulos de Young escolhidos para osso trabecular e cortical estavam próximos aos valores médios das distribuições corticais e trabeculares extraídas das imagens médicas, usando um modelo de mistura gaussiana

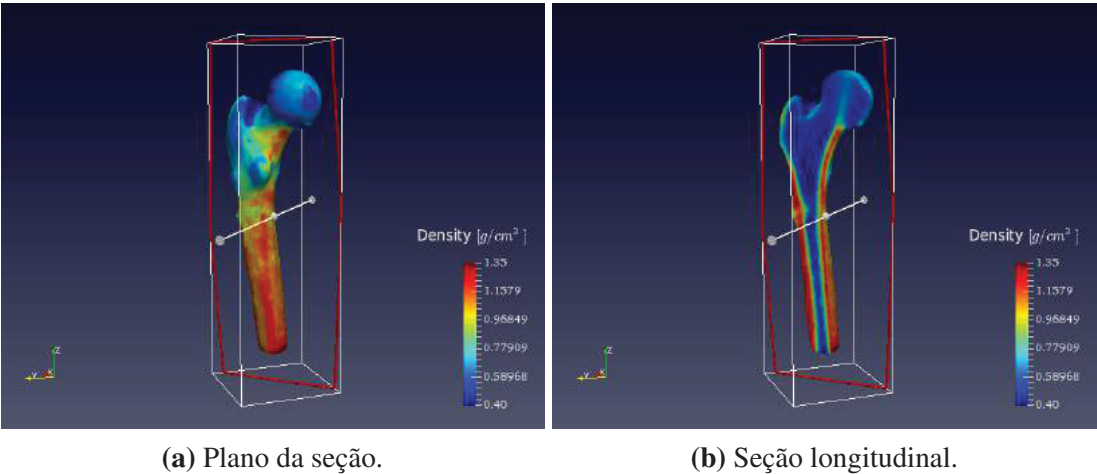


Figura 78 – Distribuição das densidades no fêmur reconstruído e na seção longitudinal. Visualização em Paraview 5.0 software (Sandia National Laboratory, Kitware Inc, Los Alamos National Laboratory).

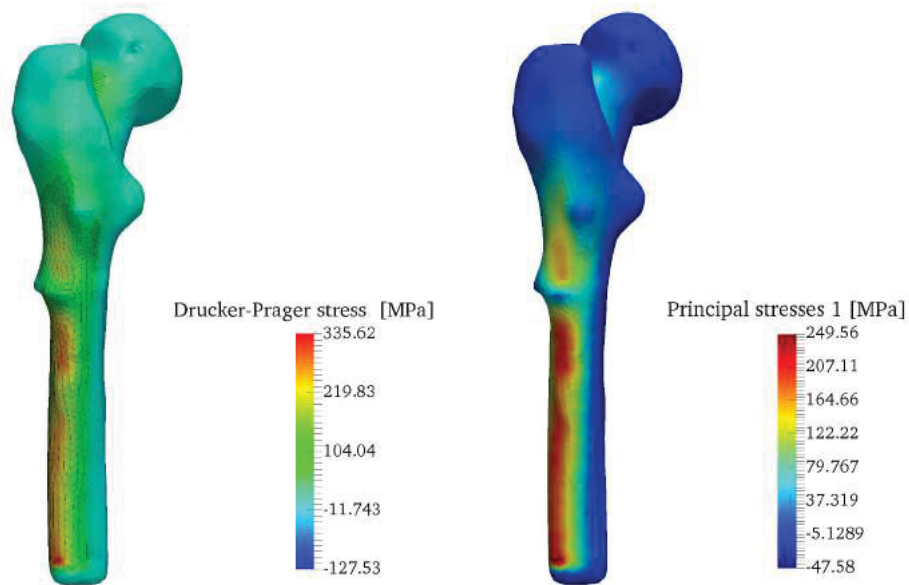
¹ e aplicando uma relação experimental. Deve-se observar que isso não ocorre necessariamente em todos os casos, portanto grandes discrepâncias podem ocorrer em outras simulações. Por outro lado, os valores das deformações principais obtidas para os dois modelos foram significativamente diferentes, atingindo uma diferença de 12 e 21 % para as deformações principais 1 e 3 (trativas e compressivas), respectivamente, conforme pode ser observado na Tab. 14. No detalhe ampliado mostrado na Fig. 80b, observa-se que as deformações principais trativas máximas estão localizadas na parte superior do pescoço do fêmur, coincidindo com a região de fraturas típicas. No caso das deformações principais 2 e 3, os valores máximos estão localizados na região diafisária e próximos da região onde ocorreu a fratura real, como mostrado nas Figs. 80d e 80f. Portanto, isto indica que um critério de falha baseado nas principais deformações pode ser mais bem-sucedido na previsão da região na fratura do fêmur comparado aos critérios baseados em tensão, conforme apontado em estudos anteriores, como [Schileo *et al.* \(2008b\)](#), [Nalla, Kinney e Ritchie \(2003\)](#).

Tabela 14 – Comparação entre os modelos não homogêneo e homogêneo.

Tensões e deformações		Não-homogêneo	Homogêneo	Diferença percentual
		$E_{\text{cort}} = 10200\rho_{\text{ash}}^{2.01}$ [MPa] $E_{\text{trab}} = 5307\rho_{\text{ash}} + 469$ [MPa]	$E_{\text{cort}} = 14950$ MPa $E_{\text{trab}} = 1140$ MPa	
Tensão eq. de Drucker-Prager [MPa]		334.53	328.47	2 %
Tensão principal [MPa]	Máxima	249.53	244.11	2 %
	Mínima	-251.63	-253.74	2 %
Deformação principal [mm/mm]	Máxima	0.017445	0.015561	12 %
	Mínima	-0.020459	-0.016860	21 %

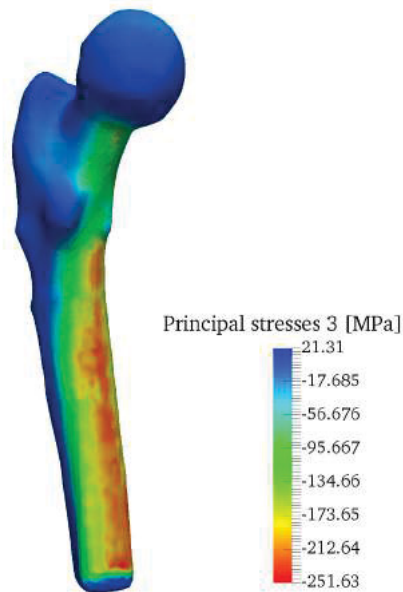
Os valores máximos das tensões equivalentes de Drucker-Prager para ambos os modelos também foram próximos, como pode ser visto na Tab. 14. O conhecimento dos valores extremos

¹ Um modelo probabilístico que representa subpopulações com distribuição normal inseridas em uma população global.



(a) Tensão eq. de Drucker-Prager.

(b) Tensões principais 1 (trativas).



(c) Tensões principais 3 (compressivas).

Figura 79 – Tensão equivalente de Drucker-Prager e tensões principais 1 e 3 obtidas na análise por EF do fêmur com módulo de elasticidade isotrópico não homogêneo e condições de contorno definidas na Tab. 13.

para a tensão equivalente e a localização desta região permite a avaliação das regiões críticas mais suscetíveis a fraturas para essa carga mecânica específica e sua relativa magnitude de magnitude em comparação com a vizinhança, como mostrado em [Bessho *et al.* \(2007\)](#).

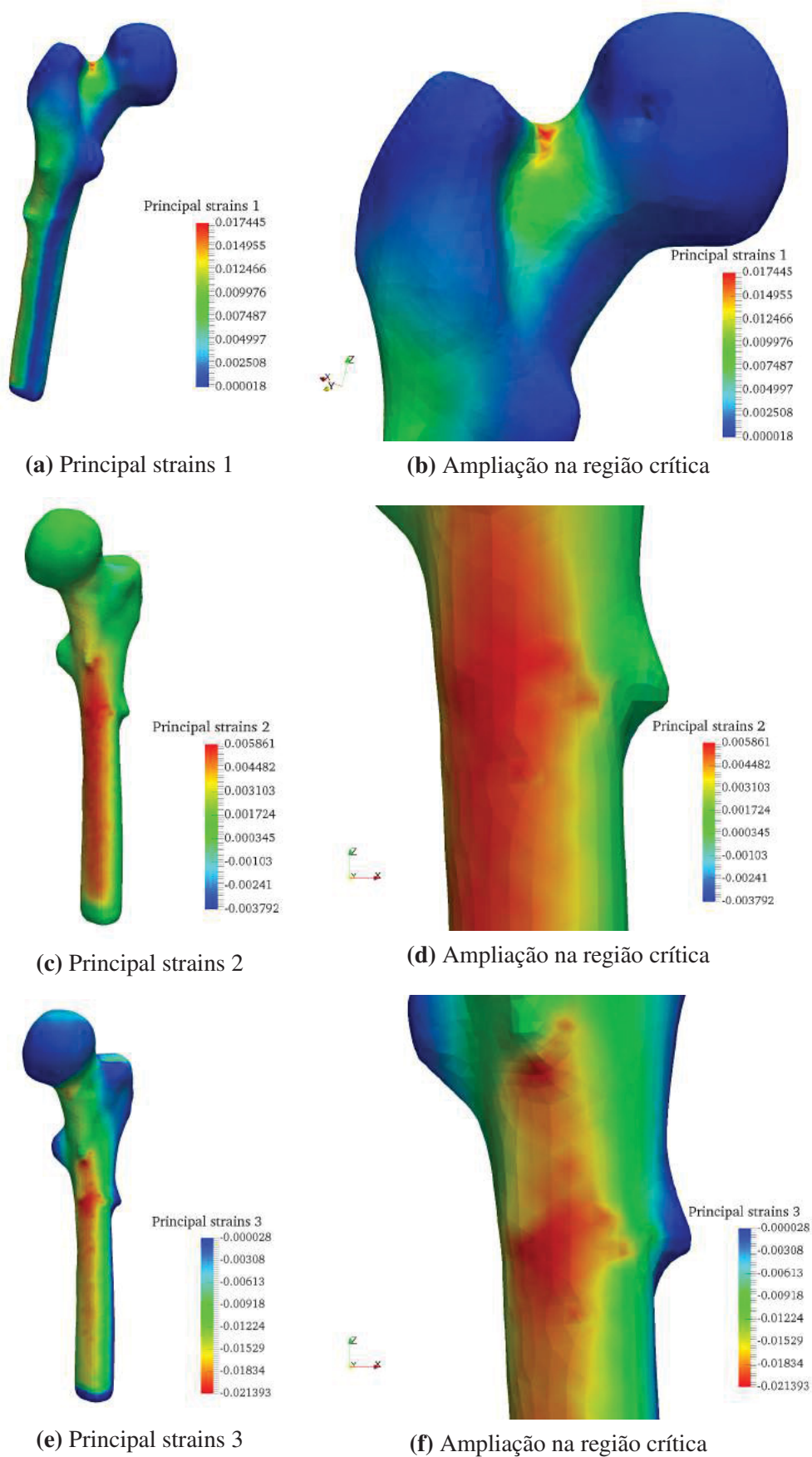


Figura 80 – Deformações principais 1, 2 e 3 obtidas na análise por EF do fêmur com módulo de elasticidade isotrópico não homogêneo, condições de contorno definidas na Tab. 13.

7.2 Remodelamento ósseo por Stanford isotrópico com densidades acessadas de imagens médicas

O modelo de Stanford isotrópico (JACOBS, 1994; DICATI, 2015) aborda o remodelamento ósseo de modo apenas mecanicista, restringindo-se a mimetizar o fenômeno considerando a variação na densidade de energia de deformação. Tal como nas idéias de Frost (1964) e Huiskes *et al.* (1987), o modelo utiliza três regiões que definem o comportamento do algoritmo de remodelamento: zona de reabsorção, zona de equilíbrio e zona de formação.

Considerando que a medula e os vasos sanguíneos preenchendo os poros são muito mais fracos do que o osso calcificado, a tensão na qual o tecido está sujeito é na verdade maior do que a tensão no nível contínuo. O modelo distingue, portanto a tensão no nível contínuo da tensão no tecido como:

$$\sigma = \left(\frac{\rho}{\rho_t} \right)^2 \sigma_t = \left(\frac{V_B}{V_T} \right)^2 \rho_t \quad (7.1)$$

Uma medida de tensão adequada para relacionar o estado de tensão tridimensional com uma variável escalar é adotada:

$$\rho = \sqrt{2EU} = \sqrt{E\varepsilon : \mathbf{C} : \varepsilon} \quad (7.2)$$

onde E é o módulo de elasticidade e C o tensor constitutivo. O grupo de Carter (CARTER; ORR; FYHRIE, 1989; BEAUPRÉ; ORR; CARTER, 1990; JACOBS, 1994) propõe um modelo de remodelamento isotrópico com o estímulo mecânico Ψ_t é identificado com a denominada nível de tensão diário no tecido, m é uma quantidade escalar similar a definida por Carter, Fyhrie e Whalen (1987) mas generalizada para incluir diversos casos de carga:

$$\Psi_t = \left(\sum_{i=1}^N n_i \rho_{t_i}^m \right)^{1/m} \quad (7.3)$$

com N sendo o número de diferentes casos de carga, n_i o número médio de ciclos de carga por passo de tempo para cada carga i, m é um parâmetro experimental variando de 3 a 4 (WHALEN; CARTER; STEELE, 1988) e ρ_{t_i} a tensão efetiva no nível do tecido. Admite-se no modelo que a ordem de aplicação dos casos de carga não tem influência na resposta adaptiva do osso, o que justifica-se considerando que a grande diferença nas escalas de tempo das causas (carregamentos) e efeitos (remodelamento ósseo).

Define-se também um estímulo de equilíbrio Ψ_t^* no qual o remodelamento não ocorre e a densidade aparente permanece inalterada, ou seja, $\Psi_t = \Psi_t^*$. Um erro do estímulo, que é definido como $e = (\Psi_t - \Psi_t^*)$, portanto causaria o remodelamento na superfície do osso. Uma

relação linear simples entre a taxa de remodelamento da superfície é $\dot{r} = c(\Psi_t - \Psi_t^*)$ ou ainda uma versão mais sofisticada no qual:

$$\dot{r} = \begin{cases} c((\Psi_t - \Psi_t^*) + w) & \text{se } (\Psi_t - \Psi_t^*) < -w \\ 0 & \text{se } -w \leq (\Psi_t - \Psi_t^*) \leq +w \\ -c((\Psi_t - \Psi_t^*) - w) & \text{se } (\Psi_t - \Psi_t^*) > +w \end{cases} \quad (7.4)$$

Na equação c é uma constante, w é um valor intermediário chamado de zona morta, no qual um intervalo em torno do estímulo de equilíbrio no qual não ocorre remodelamento.

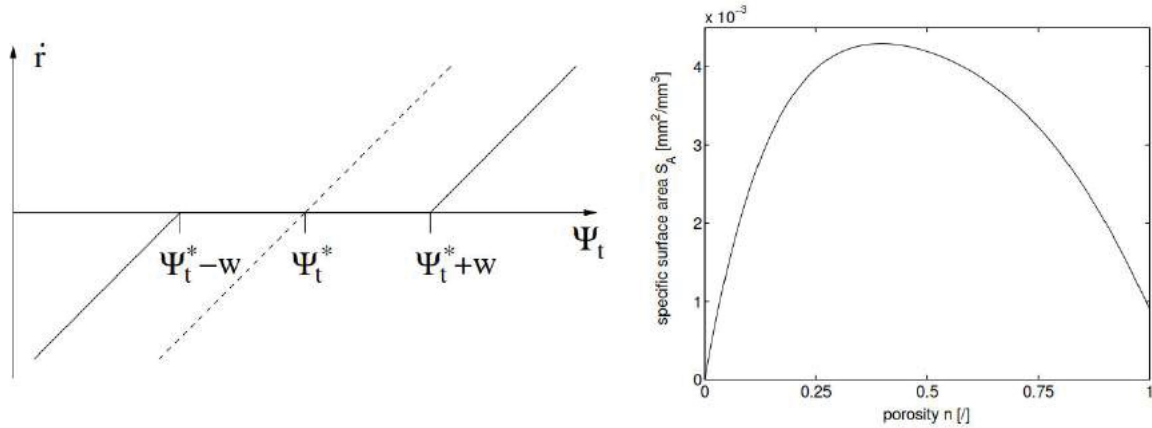


Figura 81 – Na esquerda, funções de taxa definida por partes, adaptada de [Jacobs \(1994\)](#) e na direita, a área de superfície específica conforme [Martin \(1983\)](#). Fonte: ([RÜBERG, 2003](#)).

O modelo define uma área de superfície específica (ou densidade de superfície) S_v que corresponde a uma área de superfície interna por volume de referência na qual está relacionada com a porosidade pela equação polinomial:

$$S_v = 0.02876p^5 - 0.10104p^4 + 0.13396p^3 - 0.09304p^2 + 0.03226p \quad (7.5)$$

com coeficientes dados em $[mm^2/mm^3]$ ([MARTIN, 1983](#)).

Assumindo que todo o osso formado e reabsorvido está totalmente mineralizado e que toda a área da superfície está ativa, obtém-se a seguinte lei da taxa de densidade:

$$\dot{\rho} = \dot{r}S_v\rho_t \quad (7.6)$$

cujá integração fornece o valor atual da densidade aparente. Esta densidade pode ser relacionada com propriedades materiais isotrópicas segundo uma lei exponencial como:

$$E = B(\rho)\rho^{\beta(\rho)} \quad (7.7)$$

$$\nu = \nu(\rho) \quad (7.8)$$

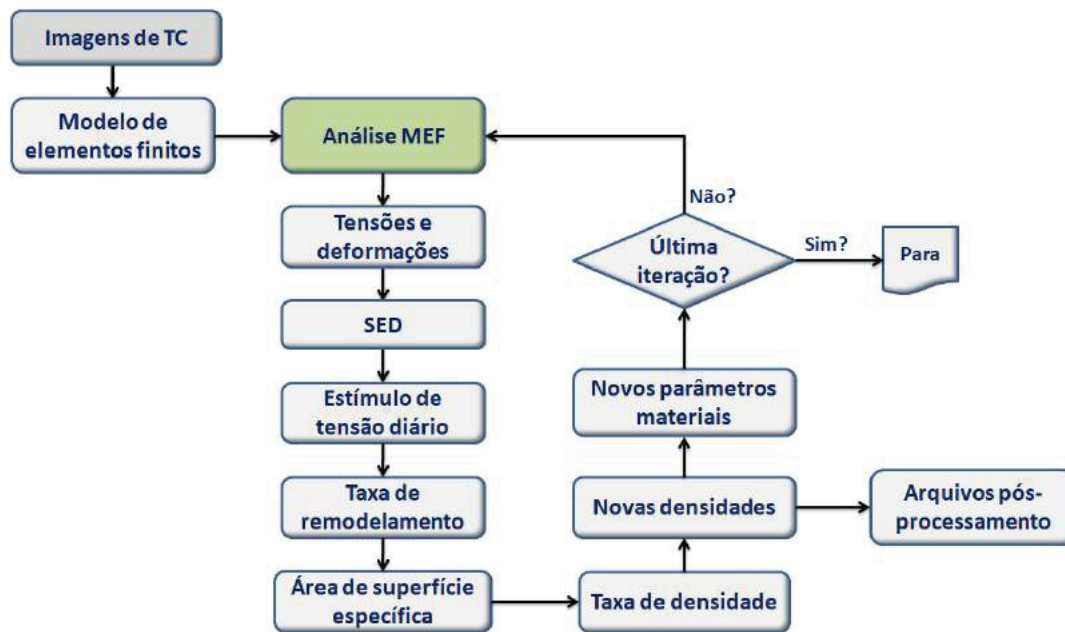


Figura 82 – Algoritmo do modelo de Stanford isotrópico. Fonte: Elaborado pelo autor.

Uma nova densidade, portanto, pode ser calculada de modo incremental utilizando um método de Euler explícito:

$$\rho_{n+1} = \rho_n + \dot{\rho}_n \Delta t + O(\Delta t)^2 \quad (7.9)$$

A Fig. 82 apresenta o algoritmo do modelo de Stanford na forma de fluxograma.

O trabalho de [Dicati \(2015\)](#) faz uma análise comparativa entre os modelos isotrópico e anisotrópico de remodelamento ósseo de Stanford pelo MEF.

7.3 Modelo farmacocinético compartimental clássico

Os modelos farmacocinéticos mais comumente utilizados são os modelos monocompartimental e bicompartimental. Os parâmetros do modelo são, em geral, calibrados com base no controle da concentração da droga no sangue, na urina ou nas fezes. Nesta seção são apresentadas simulações numéricas para os modelos monocompartimental e bicompartimental para o alendronato considerando infusão intravenosa e doses orais diárias. Os dados farmacocinéticos foram extraídos de ([CHEN *et al.*, 2012](#); [YUN; WOO; KWON, 2006](#); [BAN *et al.*, 2011](#)) e estão sumarizados nas Tabelas 15 e 16.

A Fig. 84 apresenta a evolução temporal da concentração do fármaco para 1 infusão intravenosa contínua única de medicamento 10 mg durante 4 h. As constantes de eliminação e de absorção foram estimadas utilizando os procedimentos descritos no [Capítulo 4](#). O tempo de eliminação total da droga no sangue pode ser estimado por este gráfico.

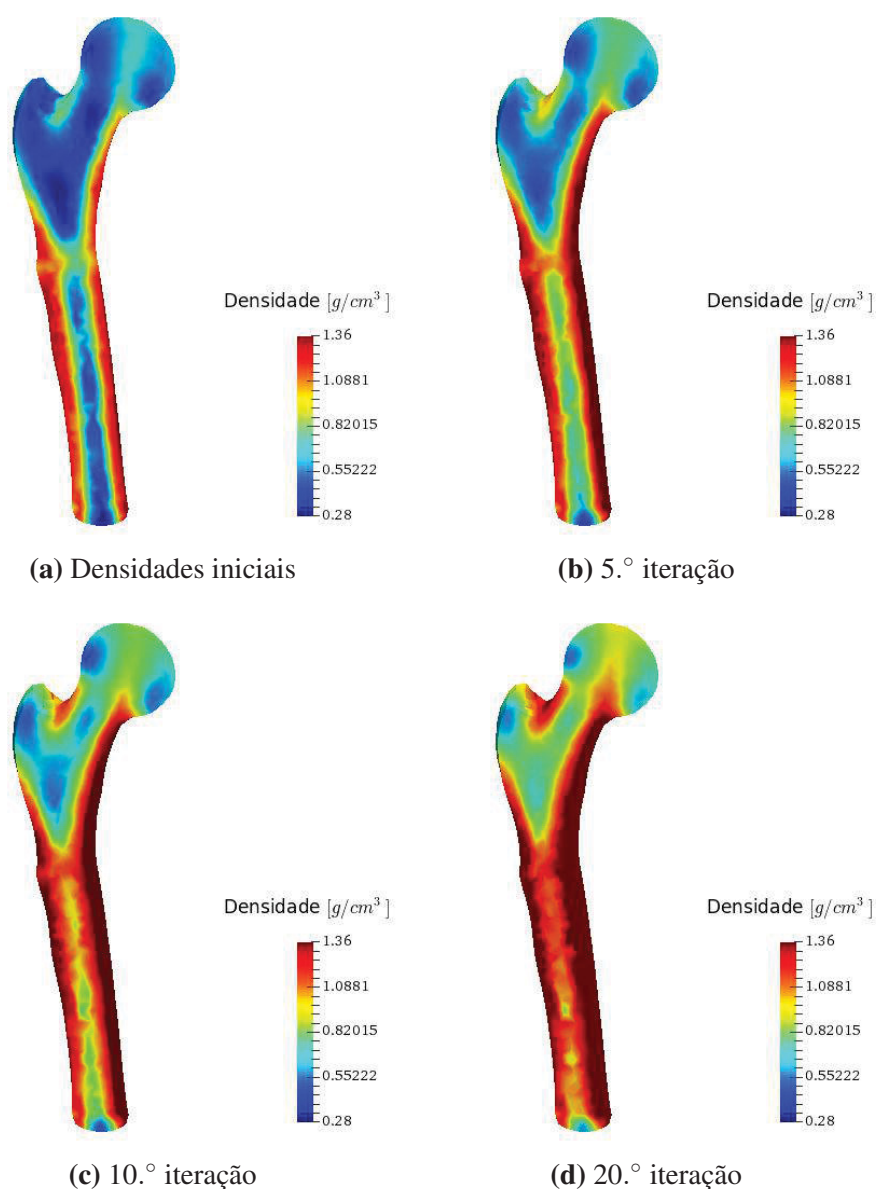


Figura 83 – Evolução das densidades de um fêmur osteoporótico através do modelo de remodelamento ósseo de Stanford isotrópico. As densidades iniciais foram acessadas de imagens de TC e transferidas ao modelo MEF. Adotou-se uma relação linear entre os valores dos pixels em escala de cinza [0,255] com as densidades ósseas. Modelo implementado em linguagem Matlab com pós-processamento no Paraview 5.0.0. Fonte: Elaborada pelo autor.

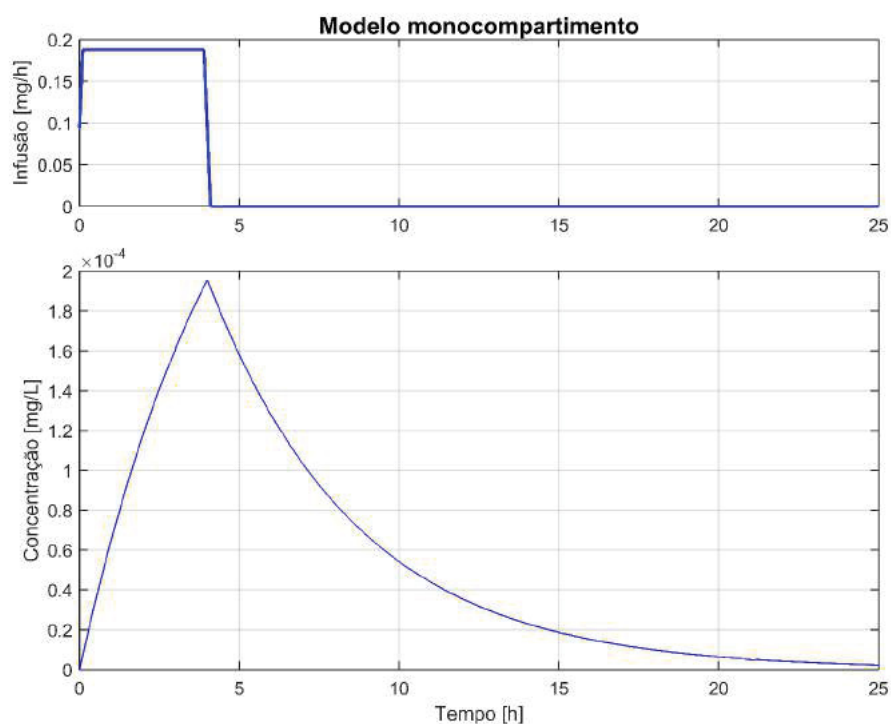


Figura 84 – Simulação pelo modelo monocompartimental para o medicamento com 1 infusão intravenosa por 4 horas de 10 mg. Fonte: Elaborada pelo autor.

A Fig. 85 apresenta a simulação pelo modelo monocompartimental considerando doses orais diárias de 10 mg do fármaco.

Tabela 15 – Parâmetros farmacocinéticos do medicamento para uma administração oral de 70 mg. Fonte: bula do medicamento e (BAN *et al.*, 2011)

Parâmetro	Valor
$Dose(t)$	70mg/dia
C_{max} [ng/ml]	36.69 ± 19.57
T_{max} [h]	1.08 ± 0.49
V_{ap} [L]	28
Tempo de meia vida $t_{1/2}$ [h]	1.66 ± 0.57
Biodisponibilidade β	0.75%
Regime de dosagem	1 comp. a cada 24 h

Tabela 16 – Parâmetros farmacocinéticos do medicamento 10 mg para infusão intravenosa contínua durante 4 h. Fonte: bula do medicamento e (CHEN *et al.*, 2012)

Parâmetro	Valor
$Dose(t)$	10mg/dia
C_{max} [ng/ml]	217 ± 44
T_{max} [h]	3.91 ± 0.32
V_{ap} [L]	28
Tempo de meia vida $t_{1/2}$ [h]	3.24 ± 1.05
Biodisponibilidade β	0.75%
Regime de dosagem	1 inf. intravenosa contínua a cada 24 h

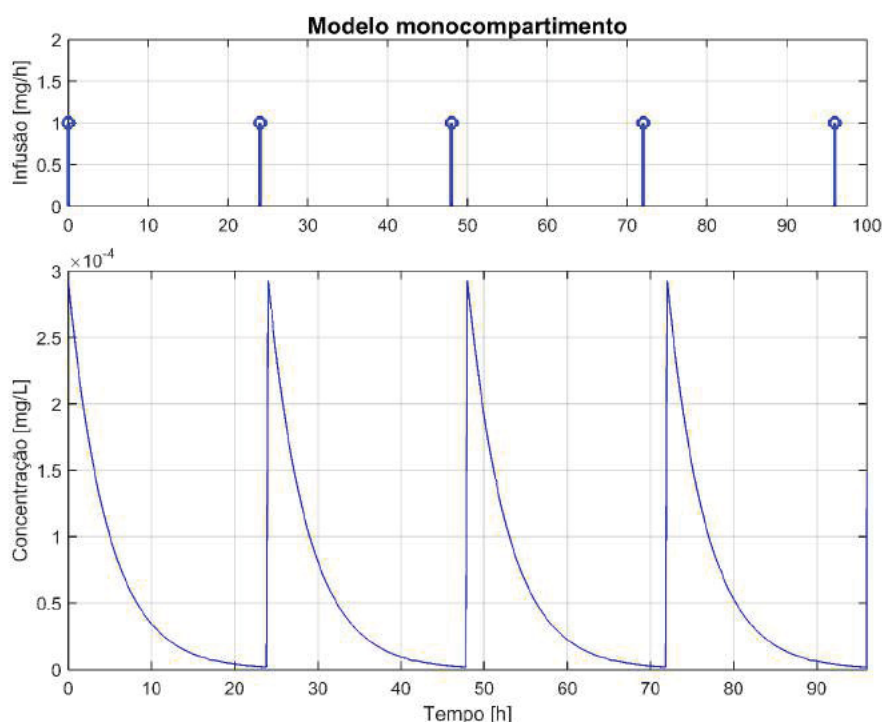


Figura 85 – Simulação pelo modelo monocompartimental para o alendronato com doses orais diárias de 10 mg. Fonte: Elaborada pelo autor.

O modelo bicompartimental foi utilizado para a simulação de doses orais diárias de medicamento 10 mg. O resultado da simulação é ilustrado na Fig. 86. Comparando a evolução temporal da droga obtida por doses orais e por infusão intravenosa, verifica-se que a infusão intravenosa seria um método mais adequado para manter a concentração da droga em um nível de regime permanente, sem sobrecarregar a atividade metabólica do fígado. Em outras palavras, para se obter uma determinada concentração de droga em regime permanente equivalente a obtida por infusão intravenosa, a administração através de doses orais exige uma quantidade muito maior do medicamento, o que seria mais agressivo ao fígado.

7.4 Modelo farmacocinético baseado em fisiologia

O modelo farmacocinético baseado em fisiologia (PBPK) proposto para agentes antireabsortivos foi resolvido pelo método Runge-Kutta de 4º ordem e implementado em linguagem Matlab. Para avaliar o procedimento, foram testados dois regimes de dosagem: um de 10 mg de droga / dia por infusão intravenosa durante um período de 4 horas e outro de 70 mg oral / semana.

As Figs. (87) e 88 ilustram a evolução temporal da concentração de droga em cada tecido ou órgão para o regime de 10 mg por infusão intravenosa no período de 4 h a cada dia. Observe que cada dose (10 mg) é dividida pelo tempo de infusão (4 h) e multiplicada por um

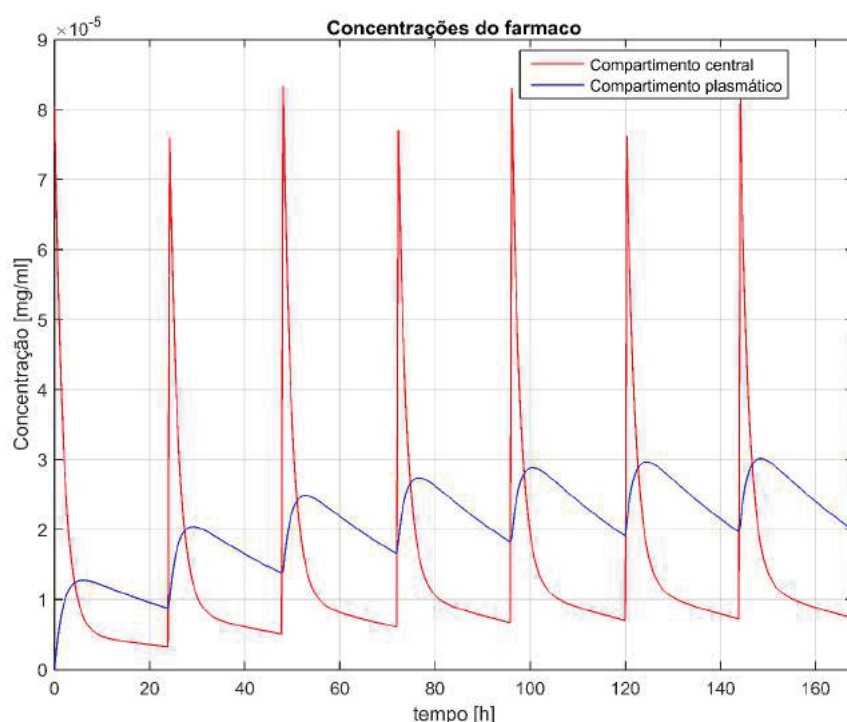


Figura 86 – Simulação pelo modelo farmacológico bicompartimental com doses orais diárias de 10 mg.
Fonte: Elaborada pelo autor.

coeficiente representando a destruição sanguínea do medicamento $(0,006)^2$. Os órgãos incluídos no modelo são o sangue, fígado, rim, estômago, tecidos bem perfundidos (perfusão rápida), tecidos mal perfundidos (perfusão lenta) e osso. A Fig. 88 apresenta a evolução temporal da droga separadamente em cada órgão do modelo.

A infusão intravenosa é modelada mediante o acréscimo periódico da dose de droga, expressa matematicamente aqui por uma função degrau ou de Heaviside. O coeficiente de partição do rim é maior do que o coeficiente dos demais órgãos por isto a concentração da droga atinge picos maiores neste órgão, como pode ser observado na Fig. 88.

O compartimento referente ao osso inclui a superfície óssea vascular e a matriz óssea extravascular tanto para o cortical quanto para o trabecular. Observa-se que para este regime a concentração da droga no osso não chega a ser totalmente eliminada do tecido. No caso do osso, desta vez ele é separado em matriz e superfície óssea. Na matriz óssea, uma parcela da droga não é eliminada totalmente antes da infusão seguinte, permanecendo acumulada no tecido para o regime em questão.

A Fig. (89) ilustra a distribuição da droga nos quatro compartimentos referentes ao tecido

² A rigor, a biodisponibilidade no caso de administração por via intravenosa é igual a 1 por definição pois, neste caso, o medicamento está atingindo diretamente a circulação sistêmica. No entanto, devido à péssima absorção dos bisfosfonatos, adotou-se um coeficiente para simular o baixo aproveitamento do medicamento pelo organismo.

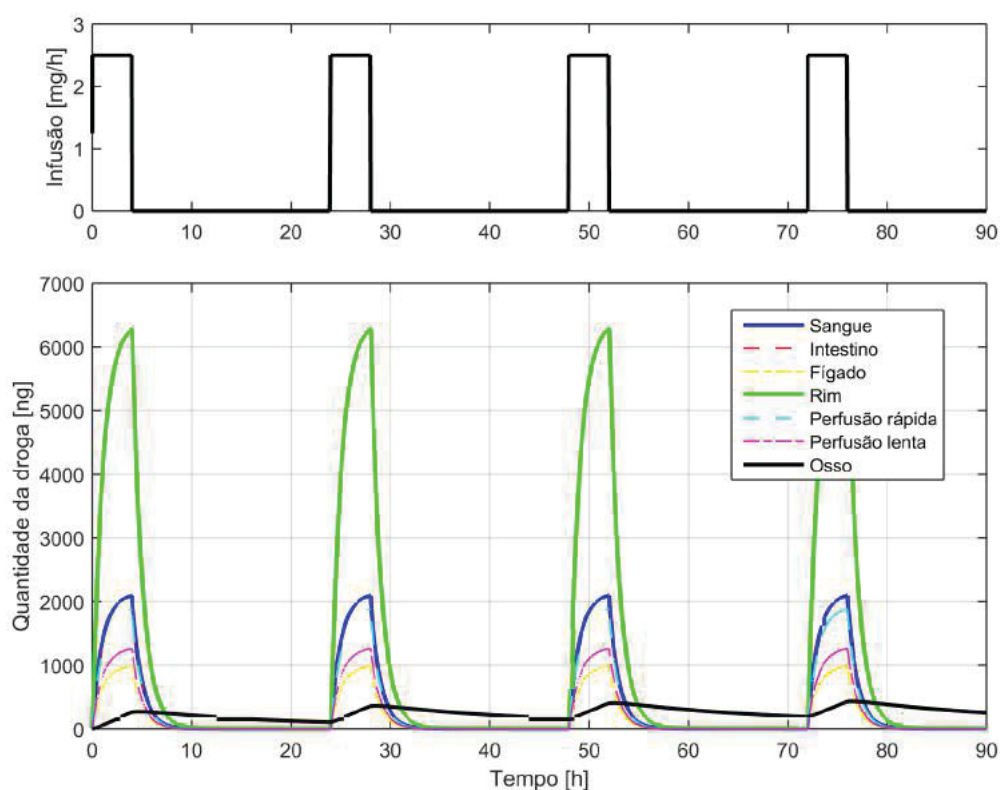


Figura 87 – Implementação do modelo de PBPK proposto. Um regime de dosagem de 10 mg de droga / dia por infusão intravenosa durante um período de 4 horas. O gráfico mostra a taxa de infusão de drogas e quantidades em cada órgão / tecido. Fonte: Elaborado pelo autor.

ósseo do modelo, que engloba o osso cortical e o trabecular e duas subdivisões para cada tipo de osso: uma superfície óssea vascular e uma matriz óssea extravascular. O modelo possibilita calibrar tal distribuição da droga modificando parâmetros como o coeficiente de partição do osso, a biodisponibilidade da droga e as taxas de formação e reabsorção óssea (coeficientes k_{form} e k_{res} , relacionadas ao processo de remodelamento do osso).

Uma simulação com o regime de dosagem de 70 mg de fármaco por via oral administrado semanalmente é apresentada nas Figs. 90 e 91. Para melhor representar as infusões diárias, que agora são impulsos e não mais degraus como na infusão intravenosa, optou-se por dividir o período de administração da droga em dias ao invés de horas. A função Delta de Dirac permite uma descrição bem elegante deste tipo de entrada de droga no compartimento. Por simplicidade, a administração via oral foi simulada no modelo mediante infusões no trato gastro-intestinal inferior (intestino) a cada período de 7 dias. A distribuição da droga no compartimento do osso está ilustrada na Fig. 92. Devido a vascularização dos ossos, a droga atinge o osso mais rapidamente pela via intravenosa do que pela via oral. Para simular uma menor fração efetiva da droga que atinge a circulação sistêmica quando administrada pela via oral, adotou-se na simulação uma biodisponibilidade três vezes menor do que o coeficiente de destruição sanguínea utilizado na simulação por infusão intravenosa.

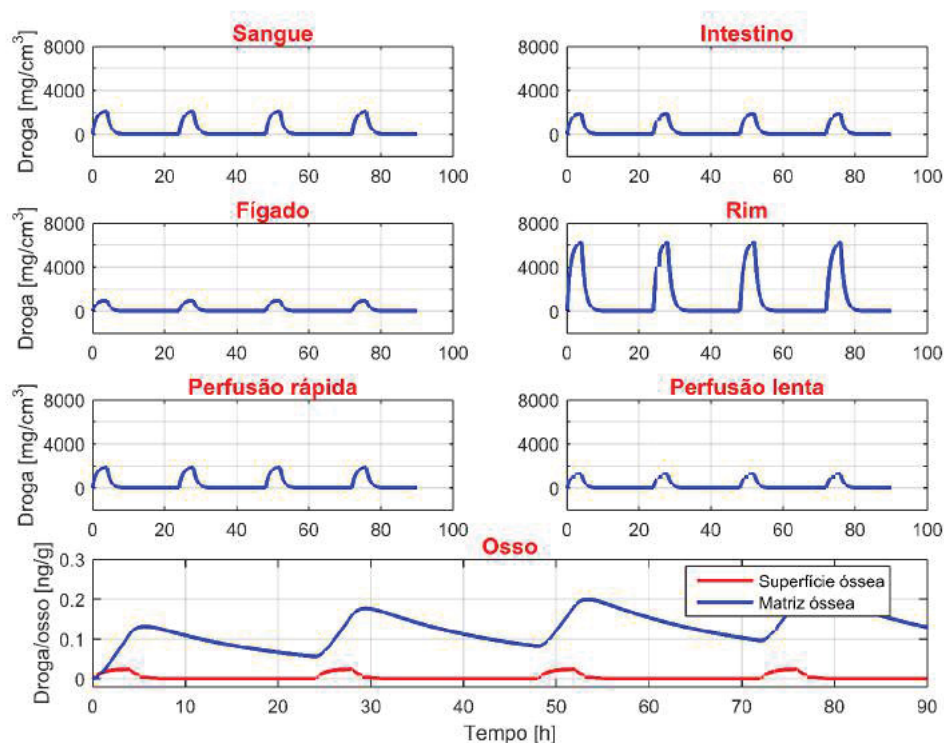


Figura 88 – Concentração de fármaco em cada órgão / tecido para um regime de dosagem de 10 mg de fármaco por dia por perfusão intravenosa ao longo de um período de 4 horas. Fonte: Elaborado pelo autor.

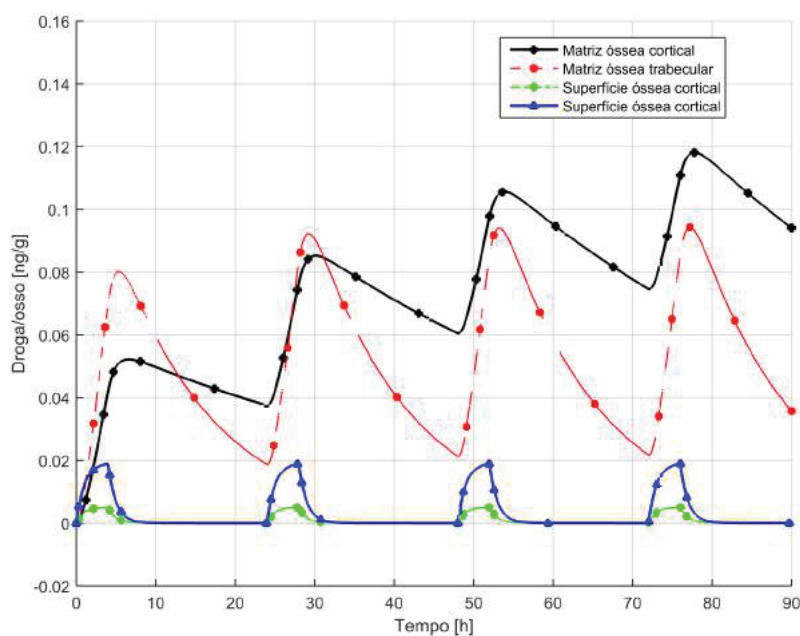


Figura 89 – Distribuição da droga nos ossos trabecular e cortical para um regime de dosagem de 10 mg de droga / dia por infusão intravenosa durante um período de 4 horas. Fonte: Elaborado pelo autor.

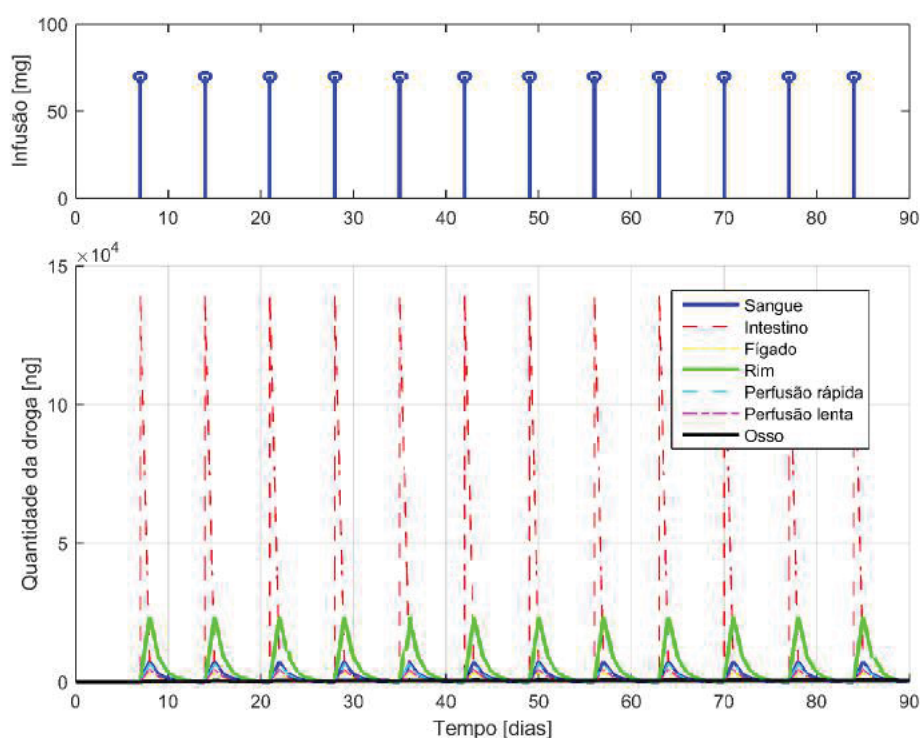


Figura 90 – Implementação do modelo de PBPK proposto. Um regime de dosagem de 70 mg de fármaco por semana por via oral. O gráfico mostra a taxa de infusão de drogas e quantidades em cada órgão/tecido. Fonte: Elaborado pelo autor.

Pode-se verificar comparando a evolução temporal da concentração da droga nos dois regimes, que o organismo não reage da mesma forma para o mesmo valor de dosagem semanal, ou seja, o comportamento do organismo para o regime de 10 mg por dia difere do obtido com o regime de 70 mg por semana, apesar de ambos os regimes totalizarem a mesma dose semanal.

Em situações reais, o fato descrito ocorre no caso de medicamentos que tenham tempo de meia vida curto. Assim, quando uma nova infusão é feita, a quantidade de droga praticamente chega a zero nos órgãos investigados. Para o caso dos bisfosfonatos, no entanto, a meia vida de eliminação no osso é estimada em 10 anos. Este comportamento de longo tempo de eliminação é difícil de capturar nos modelos farmacocinéticos. Conforme consta na bula do medicamento alendronato de sódio ([ANVISA, 2018](#)), as concentrações plasmáticas do composto após doses terapêuticas por via oral são muito baixas para detecção analítica (menores que 5ng/mL). Mesmo os modelos PK calibrados com dados de excreção urinária não costumam descrever adequadamente a farmacocinética de longo termo, como por exemplo em [Cremers *et al.* \(2002\)](#). Para contornar esta dificuldade, a infusão intravenosa constante ou intermitente é preferível como opção para modelar matematicamente a distribuição da droga nos órgãos, pois a concentração da droga não decai totalmente a zero antes de ser dada a próxima infusão, mantendo a concentração desta em um patamar quase constante no regime permanente.

A resposta farmacodinâmica (FD) para este modelo conceitual pode ser dada em termos

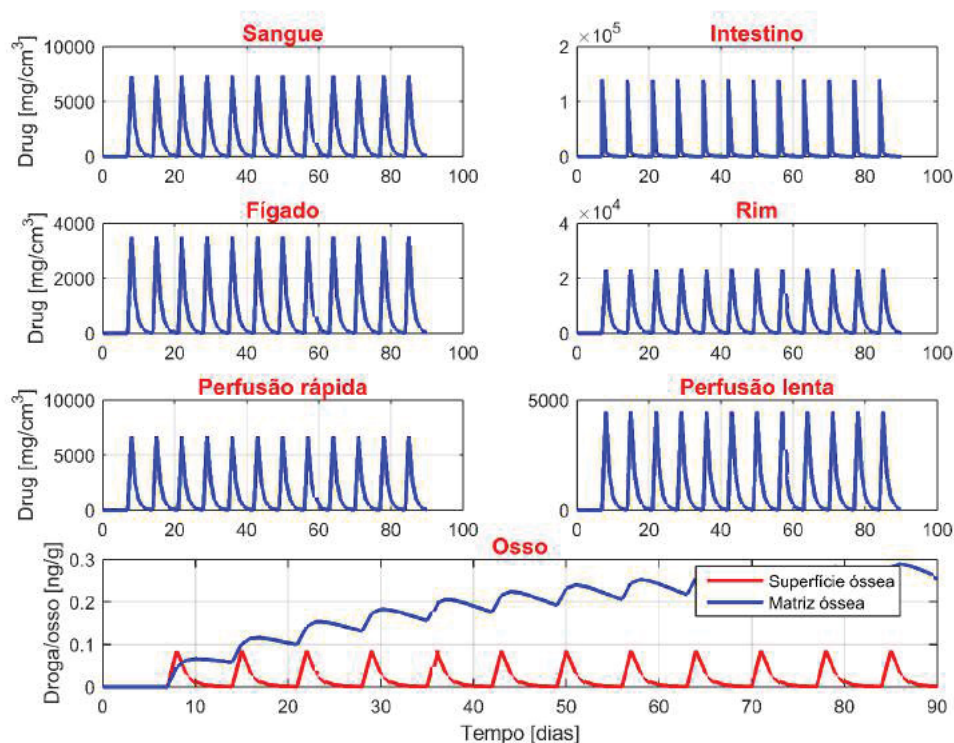


Figura 91 – Concentração de droga em cada órgão / tecido para um regime de dosagem de 70 mg de droga por semana via oral. Fonte: Elaborado pelo autor.

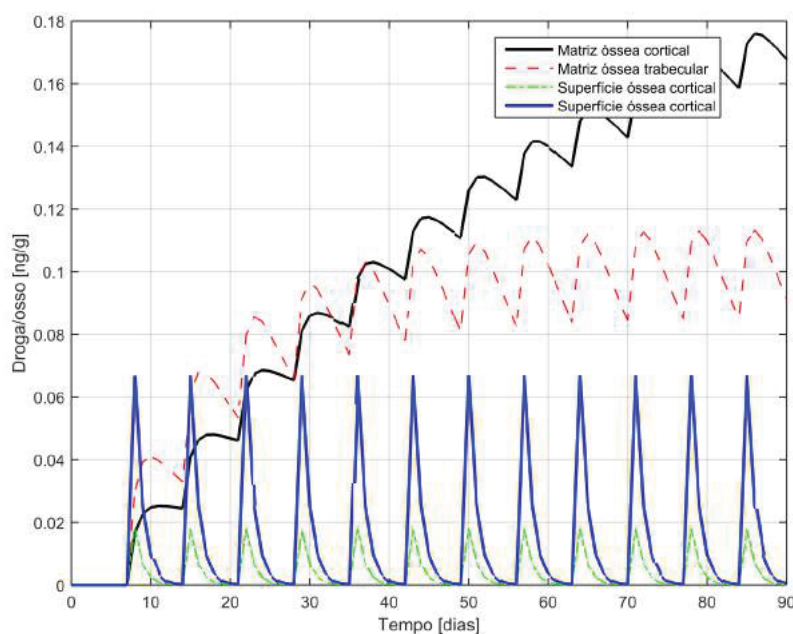


Figura 92 – As quantidades previstas de fármaco trabecular e cortical óssea para um regime de dosagem de 70 mg de fármaco por via oral/semana. Fonte: Elaborado pelo autor.

de mudanças na reabsorção óssea e está incluída nesta seção a título ilustrativo. As alterações na reabsorção óssea podem ser acessadas usando um modelo de resposta indireta de acordo com a

Tabela 17 – Parâmetros farmacodinâmicos para o modelo PK-PD descrevendo a farmacocinética dos agentes que buscam o osso e a razão dos dados urinários em um tratamento virtual.

Símbolo	Unidade	Valor	Descrição
E_{max}	%	44.3	Efeito máximo
E_0	%	100	Valor de referência
EC_{50}	μm	0.05	Efeito de meio máximo
n	n/a	0.18	Coeficiente de Hill

rotina clínica. Por exemplo, os níveis de uCTX ou as concentrações de OPH e Cr em amostras de urina, diminuem sob o efeito do tratamento com bisfosfonatos. Aqui, adota-se um modelo sigmoidal inibitório E_{max} para quantificar a resposta PD virtual. Um modelo sigmoidal E_{max} é resumido como:

$$E = E_0 + \frac{E_{max}C_{drug}^n}{EC_{50}^n + C_{drug}^n} \quad (7.10)$$

onde E é o efeito ou resposta do medicamento, E_0 o valor base, E_{max} o efeito máximo do medicamento, C_{droga} é a concentração do medicamento, EC_{50} a concentração que produz uma resposta máxima de 50%, n são os coeficientes de Hill. A Tabela (17) apresenta os parâmetros do modelo utilizados nesta simulação. A resposta da DP é ilustrada na Fig. (93).

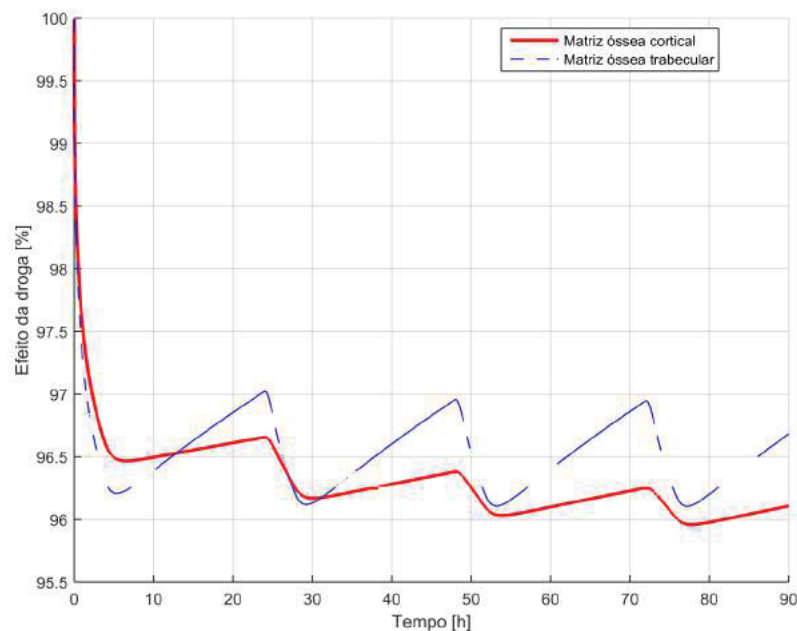


Figura 93 – Efeito previsto do fármaco usando um modelo sigmoidal E_{max} , considerando as quantidades ósseas trabeculares e corticais durante o tratamento com 15 mg de fármaco ao dia por infusão intravenosa durante um período de 4 horas. Fonte: Elaborado pelo autor.

7.5 Remodelamento ósseo

Os resultados da implementação do modelo de remodelamento ósseo integrando a dinâmica de populações de células ósseas e o modelo farmacológico são apresentados nesta seção.

Os modelos de remodelamento ósseo tais como os de [Scheiner, Pivonka e Hellmich \(2013\)](#), [Pivonka *et al.* \(2008\)](#), [Rieger \(2011\)](#), [Komarova \(2005\)](#), incluem no sistema de equações diferenciais que rege a dinâmica de populações de células ósseas uma expressão matemática para a variação da fração de volume ósseo. Assim, pode-se avaliar as perdas ou ganhos na matriz óssea devido à proporção relativa de osteoblastos e osteoclastos presentes na BMU. Neste trabalho, seguindo a proposta de [Ross, Mehta e Cabal \(2017\)](#), além desta expressão foi incluída uma equação alternativa de biomarcador para a DMO, o que corresponde a variável adimensional BM da Eq. 6.15. Admite-se que a DMO é governada pela razão de osteoblastos e osteoclastos. Esta razão aparece na expressão do biomarcador como proporcional a diferença entre a razão de osteoblastos e osteoclastos e o valor inicial de referência. De modo a possibilitar uma futura comparação das simulações numéricas com experimentos placebo-controlados, inclui-se um termo com o biomarcador de DMO que faz a expressão reduzir-se a zero na ausência de tratamento, como pode ser observado na Eq. 6.15. A evolução temporal do biomarcador da DMO e da fração de volume da matriz óssea estão expressas em equações distintas no modelo proposto, e podem ser avaliadas de forma independente, possibilitando uma maior versatilidade ao mesmo.

Duas simulações mostrando a evolução temporal do modelo de populações de células ósseas representada pelas Eqs. 6.5 - 6.15 estão ilustradas nas Figs. 94 e 95. O modelo foi analisado através de integração numérica com o algoritmo Runge-Kutta de 4º ordem e programado em linguagem Matlab.

Na primeira simulação ilustrada na Fig. 94 uma densidade de energia de deformação constante de 0,13 Pa é aplicada sem o estímulo farmacológico. Aproximadamente após 180 dias de iteração, a população de células de pré-osteoblastos, osteoblastos ativos e osteoclastos atinge a condição de estado estacionário. Ao final de 200 dias, o biomarcador da DMO mostrou um aumento de 1,98%. Note que devido a presença de estímulo mecânico, o algoritmo produz um aumento de densidade devido a função mecanoreguladora estar associada com a densidade de energia de deformação existente. Em situações de doenças ósseas, como a osteoporose, o valor do fator anabólico λ deve ser modificado de modo a representar a menor sensibilidade ao estímulo mecânico, conforme descrito em ([SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013](#)).

A segunda simulação investiga o impacto na população de células ósseas e biomarcadores da DMO ao acrescentar um estímulo farmacológico que altere a ação antireabsortiva dos osteoclastos, como mostrado na Fig. 95. O estímulo mecânico foi mantido o mesmo da simulação anterior. O efeito anti-reabsortivo foi simulado computacionalmente com um aumento na taxa de

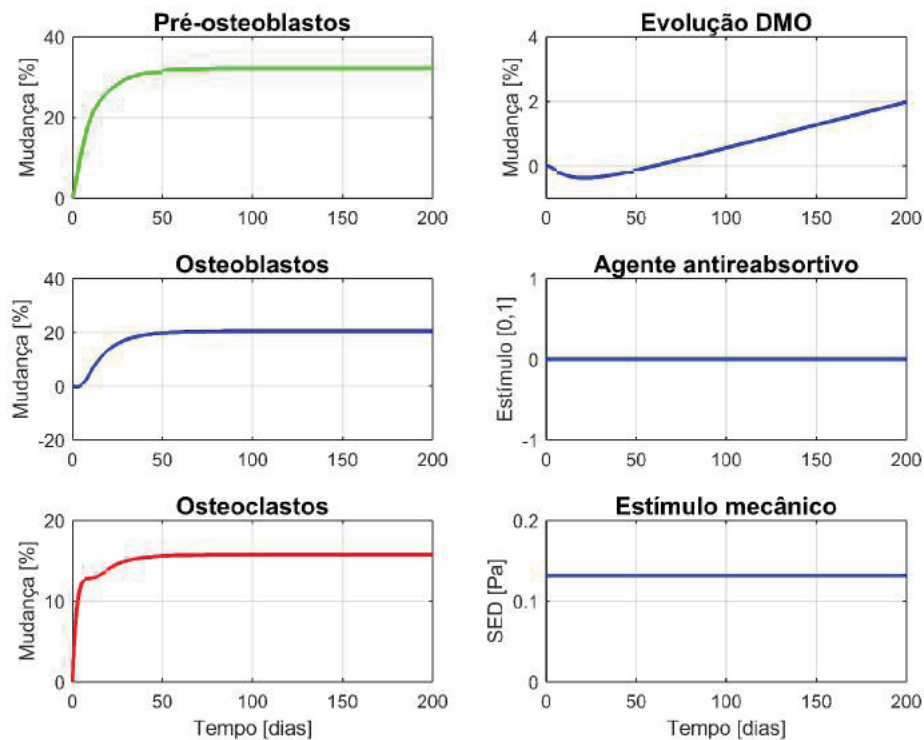


Figura 94 – Dinâmica de populações de células ósseas formadas por pré-osteoblastos, osteoblastos ativos e osteoclastos ativos e evolução da densidade de massa óssea (DMO). Estímulo mecânico por SED. Sem estímulo de agente antireabsorptivo. Fonte: Elaborado pelo autor.

apoptose de osteoclastos ativos e a inclusão de uma função fármaco-reguladora na expressão de RANKL. A inclusão do estímulo do fármaco anti-reabsorptivo após o 20º dia, provocou um aumento no biomarcador da DMO de 3,28% no 200º dia.

A diferenciação de pré-osteoblastos depende da concentração osteoclastos ativos. Assim, apenas um aumento na apoptose de osteoclastos ativos não é suficiente para produzir um aumento na população de osteoblastos ativos. Em vez disso, reduz a taxa de diferenciação dos osteoblastos precursores. Um aumento na taxa de osteoclastos-osteoblastos foi obtido modificando-se a expressão de RANKL com a inclusão da função reguladora de fármaco, Eq. 6.13, na Eq. 6.10.

7.5.1 Simulação do tratamento da osteoporose pós-menopausa

A osteoporose pós-menopausa provoca uma mudança na microarquitetura óssea que repercute em aumento da porosidade, menor resistência mecânica e consequente aumento do risco de fraturas. A simulação computacional do aumento de porosidade devido a esta doença pode ser reproduzido de diferentes formas no modelo proposto de dinâmica das células ósseas. Pode-se, por exemplo, reduzir a taxa mínima de produção de OPG por célula, ou ainda modificar a taxa de administração de PTH e/ou RANKL. Neste trabalho, o aumento da porosidade, representado pela diminuição da fração de volume da matriz óssea é reproduzido computacionalmente de

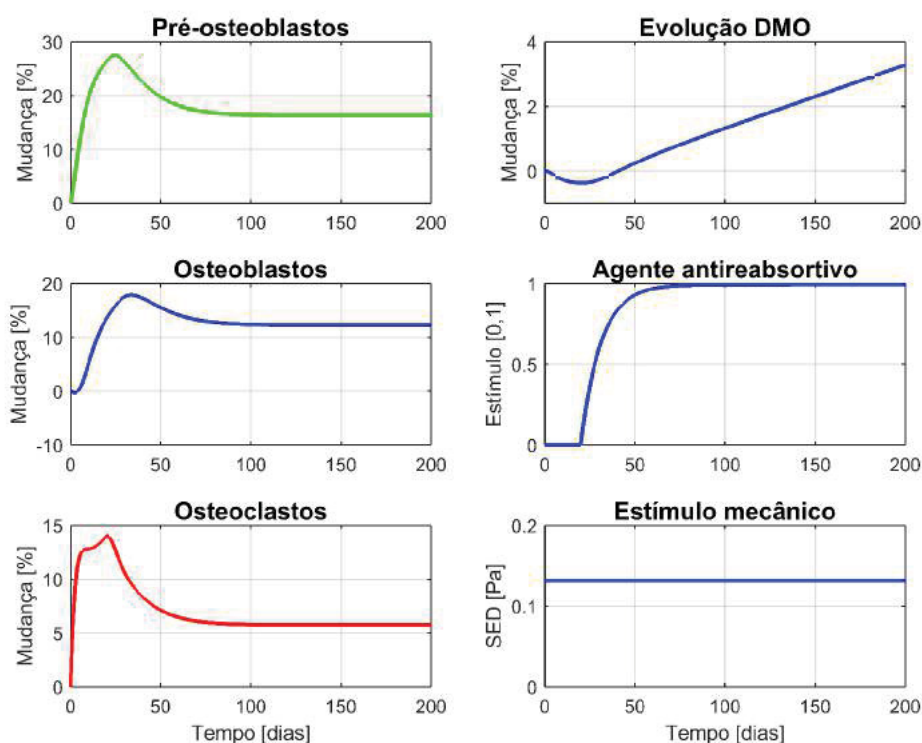


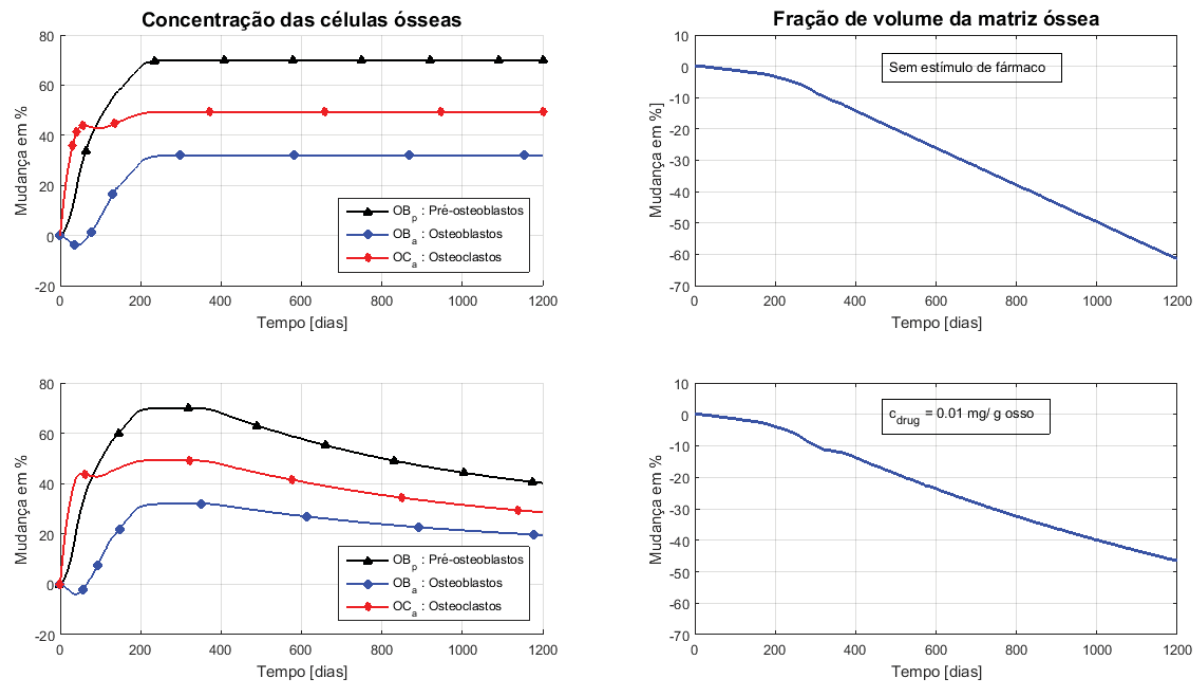
Figura 95 – Dinâmica de populações de células ósseas formadas por pré-osteoblastos, osteoblastos ativos e osteoclastos ativos e evolução da densidade de massa óssea (DMO). Estímulo mecânico por SED. Com estímulo de agente antireabsorptivo. Fonte: Elaborado pelo autor.

maneira simplificada com a redução da taxa mínima de produção de OPG por célula, conforme sugere [Lemaire et al. \(2004\)](#).

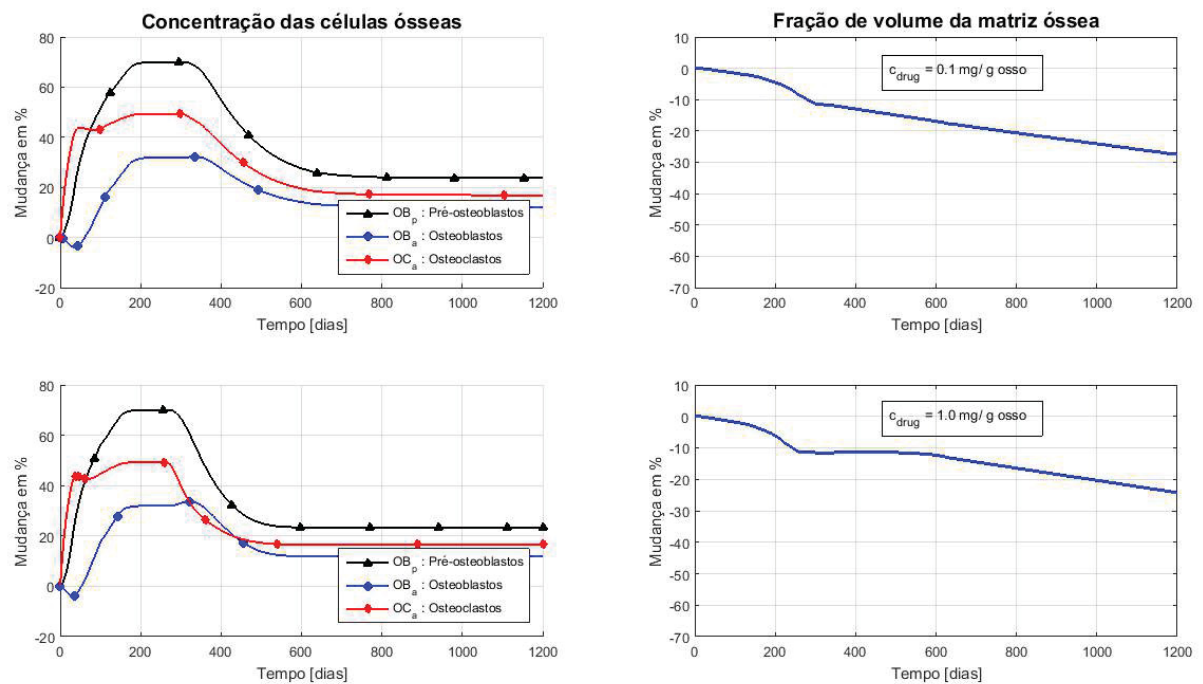
Considerando que a resposta adaptativa óssea frente ao estímulo mecânico é drasticamente afetada com a osteoporose dadas as mudanças no sistema RANK-RANKL-OPG, o fator anabólico λ presente na expressão da mecanoregulação foi também calibrado de modo a favorecer a atividade osteoclástica e diminuir a atividade osteoblástica, o que repercute em maior reabsorção óssea. As mudanças do fator anabólico seguem o trabalho de [Scheiner, Pivonka e Hellmich \(2013\)](#).

O tratamento da osteoporose com bisfosfonatos age inibindo a reabsorção óssea através do impedimento da fixação dos osteoclastos na matriz óssea e do aumento da apoptose osteoclástica.

As Figs. 96a, 96b e 97 ilustram a evolução da concentração de células ósseas em [pM] juntamente com as mudanças da fração de volume da matriz óssea ao longo do tempo (Eq. 6.19), com e sem tratamento com agentes anti-reabsorptivos. O tratamento farmacológico foi iniciado a partir do 200º dia. A taxa mínima de produção de OPG por célula, representada pelo termo k_o^P foi reduzida a metade, ou seja $1.10^5 \text{ pmol.dia}^{-1} / \text{pmol}$, e o fator anabólico λ foi considerado igual a 1.2. O tratamento farmacológico foi reproduzido atribuindo-se estímulos na variável da



(a) Populações celulares e fração de volume ósseo para $c_{drug} = 0$ e $c_{drug} = 0,01 \text{ mg/g}$ osso.



(b) Populações celulares e fração de volume ósseo para $c_{drug} = 0,1$ e $c_{drug} = 1,0 \text{ mg/g}$ osso.

Figura 96 – Simulação da osteoporose pós-menopáusia e seu tratamento no modelo de populações celulares. Intervenção farmacológica iniciada a partir do 200º dia. Dinâmica das células ósseas (direita) e a fração volumétrica da matriz óssea (esquerda). Fonte: Elaborada pelo autor.

concentração de agentes anti-reabsortivo, c_{drug} . Foram considerados os estímulos $c_{drug} = 0.01$, 0.1 e 1.0 mg/g de osso. As Figs. 96a, 96b são ilustradas as simulações para a ausência de tratamento farmacológico e a intervenção farmacológica considerando as concentrações de droga de $c_{drug} = 0.01$, 0.1 e 1.0 mg/g osso, respectivamente. A partir do momento em que a concentrações das células atinge um valor constante, a fração de volume passa a ter um decrescimento linear ao longo do tempo. Isto ocorre porque as taxas de formação e reabsorção óssea, k_{res} e k_{form} que controlam a variação temporal da fração de volume da matriz óssea foram consideradas constantes neste trabalho.

A evolução temporal das frações de volume da matriz óssea f_{bm} para os cenários vistos anteriormente é reproduzida na Fig. 97. O valor inicial para fração f_{bm} foi 0.95. O tratamento também se iniciou a partir do 200º dia. O aumento do estímulo farmacológico produziu um menor decrescimento da fração de volume, o que é esperado para este tipo de tratamento. A simulação foi investigada para um período de 1200 dias.

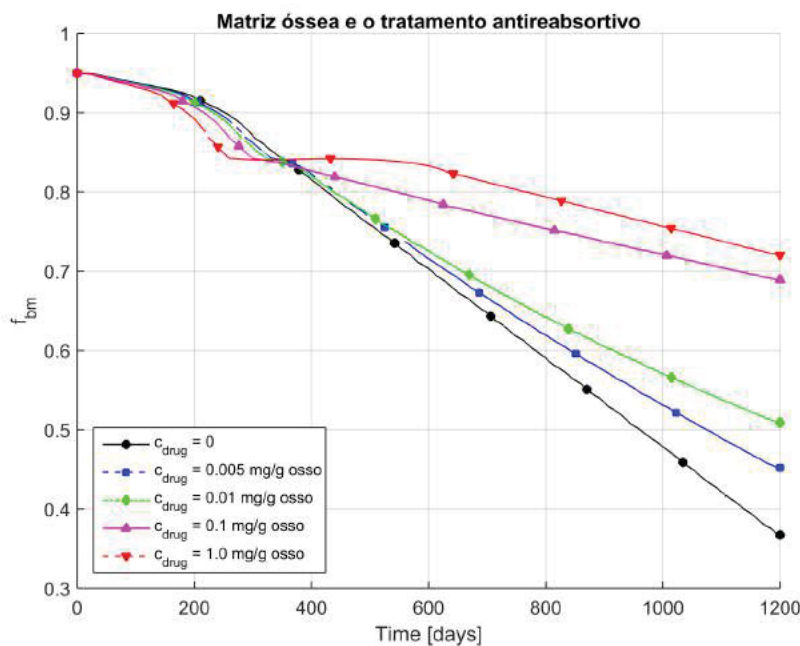


Figura 97 – Evolução temporal da fração de volume da matriz óssea com e sem tratamento farmacológico. Tratamento farmacológico iniciado a partir do 200º dia. Considerou-se uma fração de volume inicial f_{bm} igual a 0.95. Fonte: Elaborado pelo autor.

A fração de volume da matriz óssea não cresce indefinidamente com o aumento da concentração de fármaco. No modelo proposto, de acordo com os parâmetros adotados na simulação, os limites do estímulo farmacológico (função farmaco-reguladora) estão normalizados entre [0,1], independente da concentração da droga. Em situações reais, convém observar que conforme o mecanismo de ação de cada fármaco há uma faixa de concentração de droga, denominada de faixa terapêutica, na qual se obtém uma máxima resposta com mínima toxicidade para a maioria dos pacientes. Doses muito baixas podem produzir pouco ou nenhum efeito terapêutico e, por outro lado, doses muito elevadas podem apresentar efeitos adversos e toxicidade. A faixa

terapêutica é normalmente determinada através do estudo dos efeitos da droga em uma amostra da população onde se observam as concentrações nas quais os pacientes experimentam efeitos terapêuticos ou efeitos adversos e toxicidade (ROSENBAUM, 2016). No caso do alendronato de sódio, por exemplo, a posologia recomendada para o tratamento de osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e em homens é de um comprimido de 70 mg semanalmente ou de um comprimido de 10 mg diariamente, e em casos de superdosagem podem ocorrer hipocalcemia, hipofosfatemia e eventos adversos do trato gastrointestinal superior, tais como mal-estar gástrico, pirose, esofagite, gastrite ou úlcera (ANVISA, 2018).

O modelo PBPK proposto possibilita testar regimes com segurança de modo que a concentração da droga permaneça na faixa terapêutica. No entanto, testes experimentais adicionais precisam ser realizados para estimar parâmetros ótimos do modelo e confrontar os resultados da simulação com dados clínicos reais.

7.5.2 Implementação do modelo de remodelamento ósseo

O modelo de remodelamento ósseo proposto no (Capítulo 6) foi implementado e aplicado ao modelo de elementos finitos específico do paciente. O procedimento empregado segue o descrito no diagrama da Fig. 71.

Um estímulo farmacológico que é função da concentração de fármaco no osso (obtida no modelo PBPK) alimenta o sistema de equações diferenciais que rege a dinâmica de populações de células ósseas. Assim, o remodelamento ósseo passa a ser orientado pelo estímulo mecânico fornecido pela densidade de energia de deformação avaliada na microescala e pelo estímulo farmacológico derivado do modelo farmacológico.

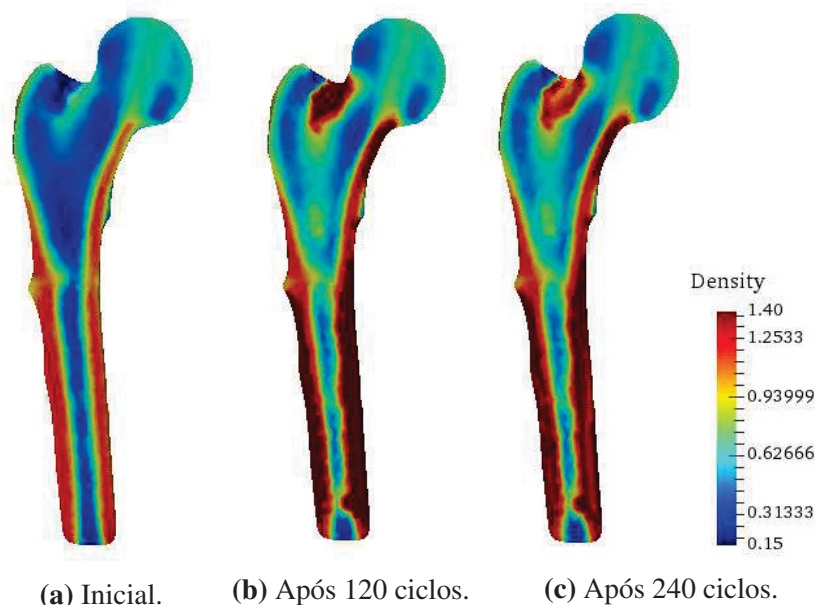


Figura 98 – Distribuição de densidades no fêmur. Figs. 98a, 98b e 98c mostram a configuração inicial, após 120 e 240 ciclos, respectivamente.

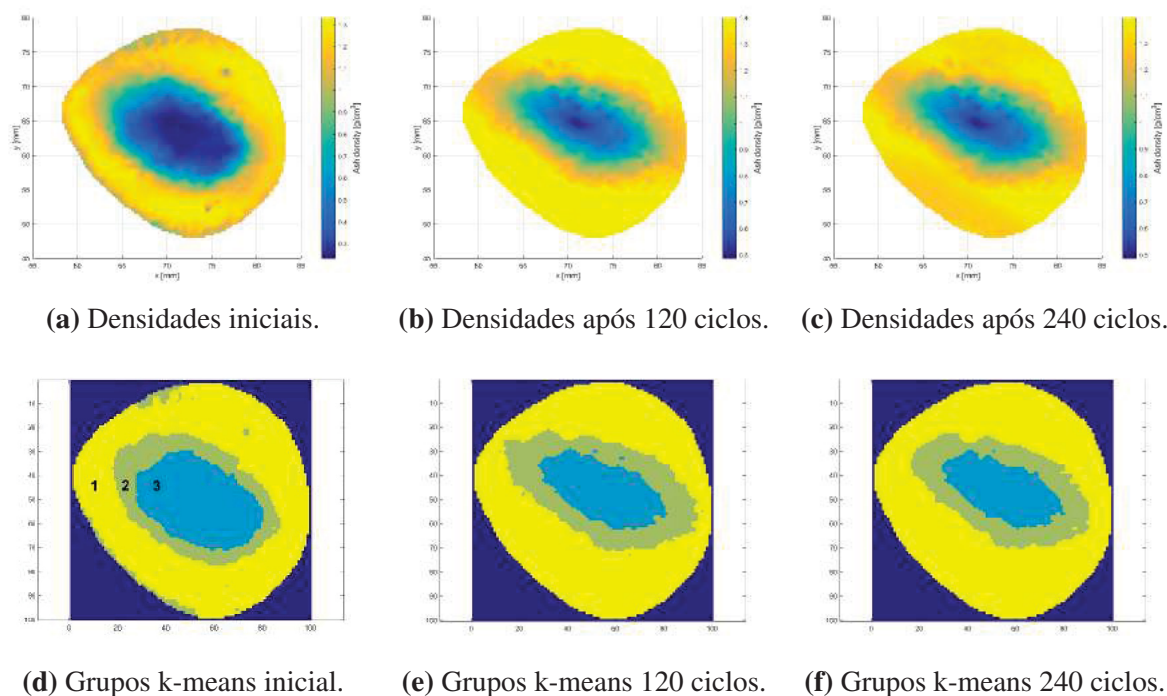


Figura 99 – Corte transversal do fêmur na região diafisária 60 mm acima da extremidade inferior do fêmur: (a), (b) e (c) são as densidades iniciais, após 120 ciclos e 240 ciclos, respectivamente; (d), (e) e (f) correspondem à segmentação da região cortical (adicionando áreas 1 e 2) no tempo inicial, após 120 ciclos e 240 ciclos, respectivamente. Segmentação de imagens utilizando algoritmo de agrupamento K-means foi adotado para avaliar o aumento percentual da região cortical.

A concentração da droga no osso dada em *mg* de droga por *g* de osso cauterizado ("bone ash" em inglês) utilizada na simulação foi de $c_{drug} = 0.1 \text{ mg droga/g osso}$. Este valor corresponde a concentração de fármaco em regime permanente ("steady state") obtido na matriz óssea trabecular com o modelo PBPK para o regime de 10 mg de droga diária por infusão intravenosa durante 4 h. Observe que os parâmetros fisiológicos do modelo PBPK desenvolvido neste trabalho foram, em sua grande maioria, extraídos da literatura. No entanto, devido a inexistência de dados experimentais específicos, alguns parâmetros, como por exemplo as taxas de formação e reabsorção óssea, coeficiente de partição do osso e biodisponibilidade do fármaco, necessitaram ser arbitrados pelo autor. Vale ressaltar que o valor adotado para a concentração da droga no osso atende ao propósito de exemplificar o procedimento mas necessita ser validado experimentalmente em trabalhos futuros para poder ser confrontado com dados clínicos reais.

Tabela 18 – Densidade média de cinza (ρ_μ), desvio padrão (σ) em $[\text{g} / \text{cm}^3]$ e porcentagem de cada tipo de osso durante iterações de procedimento para a seção transversal do fêmur ilustrada em Fig. 99.

Tipo de osso	Configuração inicial		120 cycles		240 cycles	
	Porcentagem	$\rho_\mu \pm \sigma [\text{g}/\text{cm}^3]$	Porcentagem	$\rho_\mu \pm \sigma [\text{g}/\text{cm}^3]$	Porcentagem	$\rho_\mu \pm \sigma [\text{g}/\text{cm}^3]$
Trabecular	20.84%	0.365 ± 0.105	14.46%	0.539 ± 0.034	13.14%	0.537 ± 0.034
Cortical	79.16%	1.139 ± 0.165	85.54%	1.281 ± 0.184	86.86%	1.247 ± 0.168

A Fig. 98 mostra a distribuição de densidades em uma seção longitudinal do fêmur reconstruído no tempo inicial, após 120 ciclos e configurações finais após 240 ciclos. Cada iteração envolve três análises estruturais FE, sendo uma para cada caso de carregamento definido na Tab. 13, e ainda uma integração numérica do sistema de equações diferenciais que governa a dinâmica das populações de células e atualiza as propriedades do material. A evolução temporal das populações de células foi dada em ciclos de 120 dias. Observa-se o espessamento progressivo do osso cortical e também o aumento da densidade aparente no pescoço do fêmur, região onde tipicamente ocorrem fraturas. A utilização de 3 casos de carga produziu um espessamento do cortical distribuído de forma um pouco mais uniforme e concêntrica do que o obtido utilizando apenas 1 caso de carga, implementado com o método de Stanford isotrópico na Seção 7.2. No remodelamento obtido com apenas 1 caso de carga houve um espessamento bem maior de um lado na região diafisária do fêmur, o que sugere que a adoção de um número maior de casos de carga reproduz de forma mais realista os carregamentos que surgem de atividades do cotidiano.

A Fig. 99 ilustra uma seção transversal do fêmur 60 mm acima da base inferior, na região diafisária. Pode-se observar um aumento na área óssea cortical de aproximadamente 7,68% em relação à área inicial. Tal estimativa foi obtida utilizando técnicas de segmentação de imagens. Neste trabalho adotou-se o algoritmo de agrupamento de dados *K*-means e em seguida realizou-se a contagem do número de pixels nas regiões agrupadas. Admitiu-se que as áreas 1 e 2 mostradas nas Figs. 99d, 99e e 99f formam o osso cortical enquanto que a área 3 corresponde ao osso trabecular.

A Tab. 18 mostra as densidades médias de cinza (ρ_μ), o desvio padrão (σ) em $[g / cm^3]$ e a porcentagem correspondente a cada tipo de osso no decorrer das iterações do procedimento para este corte transversal. No corte transversal analisado constatou-se que a parcela de osso cortical passou de 79,16% para 86,86%, ou seja, houve um aumento percentual de 7,7 % do osso cortical.

DISCUSSÃO

Tu te jugeras donc toi-même, lui répondit le roi. C'est le plus difficile.

Il est bien plus difficile de se juger soi-même que de juger autrui.

Le Petit Prince (1943), Antoine de Saint-Exupéry. ([SAINT-EXUPERY, 2010](#))

A apresentação de um estudo clínico pelo Prof. Marcelo de Medeiros Pinheiro do Departamento of Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) ao Grupo de Bioengenharia da UFPR foi um marco importante no desenvolvimento desta pesquisa. O referido estudo consistiu de uma mulher osteoporótica tratada por longo período com bisfosfonato e que sofreu uma fratura bilateral de fêmur caracterizada como atípica.

Segundo informações do médico, a paciente doadora das imagens apresentava histórico de osteoporose e fazia tratamento por período longo (maior a 5 anos) com alendronato. A fratura ocorreu sem evidência de evento traumático na região diafisária do fêmur. Tal configuração característica, de fratura diafisária de baixa energia em paciente com uso prolongado de bisfosfonato, levou o médico a caracterizar tal fratura como atípica.

A partir da análise das imagens de TC cedidas para o grupo algumas indagações surgiram, principalmente sobre a existência de conexões entre a distribuição de densidades, o uso de bifosfonato e a ocorrência da fratura. A partir dessas o pesquisador dedicou-se a buscar meios para reconstruir o fêmur fraturado, estimar a distribuição heterogênea de propriedades materiais mapeadas nas imagens e assim realizar uma análise estrutural pelo MEF. Finalmente, o modelo construído de elementos finitos específico do paciente possibilitou simular o processo de remodelamento ósseo e o efeito de um tratamento virtual com medicamento antireabortivo.

A presente pesquisa abordou, portanto, um estudo de caso que oferece diversos caminhos de investigação do modelo em aplicações reais. Estudos de casos de fraturas da região subtrocanterica são particularmente interessantes devido à associação entre trauma femoral de baixa energia e o uso prolongado de bisfosfonatos, uma droga usada mundialmente no tratamento da osteoporose (ODVINA *et al.*, 2005; GEISSLER; BAJAJ; FRITTON, 2015). Segundo o relatório de uma força-tarefa em Shane *et al.* (2010), a incidência de fraturas atípicas é muito baixa e é difícil estabelecer uma relação causal entre o uso de bifosfonatos e fraturas atípicas, uma vez que os pacientes geralmente são tratados concomitantemente com outras drogas que suprimem a remodelação óssea. Trata-se, portanto, de um assunto controverso que merece ser estudado com mais profundidade.

A reconstrução do fêmur foi realizada com programas desenvolvidos em Matlab implementados pelo autor e algumas rotinas obtidas no repositório do programa. Foram empregadas técnica de processamento de imagens e mudanças de coordenadas, tais como voxelização, segmentação por *thresholding*, rotulagem dos fragmentos do osso, reposicionamento semi-automático e registro.

A análise estrutural pelo método de elementos finitos também foi desenvolvida em ambiente Matlab com programas implementados e adaptados pelo autor com base em Bower (2012). Foram aplicadas condições de contorno tentando reproduzir os esforços sobre o fêmur de uma pessoa em posição de apoio médio, que corresponde a posição intermediária de um ciclo de marcha, na qual o apoio recai sobre uma única perna. As cargas mecânicas foram distribuídas com proporcionalidades na cabeça do fêmur e no trocanter maior. O modelo material recebeu a distribuição das propriedades materiais isotrópicas não homogêneas acessadas das imagens de TC. Outra análise estrutural com um modelo homogêneo, ou seja, com valores fixos de módulo de elasticidade para o cortical e trabecular, foi também realizada buscando analisar a efetividade da utilização do modelo com distribuição não homogênea.

A Fig. 68 mostra a distribuição de densidades na região da fratura. Algumas discontinuidades e áreas de baixa densidade na direção da propagação da fratura estão presentes. O algoritmo de remodelamento ósseo atuou nesses locais buscando recuperar a densidade. Pode-se supor que a ocorrência dessas discontinuidades e áreas de baixa densidade tenham correlação com o início da fratura, e também que a distribuição dessas áreas possa revelar a direção da propagação desta. Cabe ressaltar, no entanto, que a qualidade óssea envolve outros aspectos determinantes para a resistência mecânica, tais como a geometria óssea (forma e tamanho do osso), a microarquitetura, a maturação do colágeno, o acúmulo de microdanos, a taxa de renovação óssea e as propriedades do osso mineral (distribuição, composição, orientação, entre outros) (MEULEN; BOSKEY, 2012). No caso de fraturas atípicas do fêmur, ainda há uma clara falta de compreensão sobre seus mecanismos de ação (SHANE *et al.*, 2010). Esses tipos de fraturas diferem das fraturas traumáticas ou de estresse em aspectos como localização, ângulo de progressão no córtex e nível de atividade física do paciente. Também é relatado o surgimento de um pequeno calo

de formação rápida de osso tentando estabilizar o periósteo no fêmur (GEISLER; BAJAJ; FRITTON, 2015).

As imagens médicas disponíveis para esta pesquisa apresentaram severas limitações na resolução, o que exigiu diferentes estratégias para se obter uma melhor segmentação. Partes do fêmur com contorno bem definido e uma espessura do cortical mais pronunciada foram facilmente segmentadas, mesmo com métodos comuns baseados em histogramas. No entanto, nas regiões de baixa densidade e maior presença de osso trabecular foi necessário um procedimento mais sofisticado. Neste estudo, adotamos uma segmentação em duas etapas com o algoritmo de agrupamento K-means como segmentação inicial antes da aplicação do algoritmo de modo condicional iterativo (ICM), produzindo resultados satisfatórios. Realizou-se a suavização de contorno aplicando operações morfológicas sequenciais. Nesse sentido, o Image Processing Toolbox do Matlab oferece funções internas bastante úteis, assegurando a efetividade do procedimento.

O comportamento do modelo de material isotrópico não homogêneo foi comparado ao homogêneo, realizando duas simulações de análise pelo MEF. Neste estudo, não foi possível observar diferenças significativas entre os dois modelos em relação às tensões principais e à tensão equivalente de Drucker-Prager. Constatou-se que os valores de módulo de Young escolhidos para osso cortical e trabecular no modelo homogêneo foram muito próximos aos valores médios de cada tipo de osso, mapeados nas imagens de TC, o que foi verificado usando um modelo de mistura de Gauss. Considerando que nem sempre isto ocorre, seria precipitado concluir que o modelo heterogêneo produz sempre os mesmos resultados. Particularmente nesta simulação, os autores lidaram com imagens apresentando baixa resolução e o refinamento da malha de elementos finitos seguiu algumas restrições de software quanto ao tamanho máximo da matriz de rigidez.

As condições de contorno de Newmann e Dirichlet adotadas na simulação envolvem certas simplificações comuns no contexto da biomecânica. Apesar de serem baseadas em estudos clássicos da biomecânica, estas não incorporam toda a complexidade das condições reais de carga fisiológica, que são cíclicas, apresentam forças articulares dinâmicas e envolvem a participação de músculos e tendões, dados que dificilmente podem ser totalmente recuperados na simulação. Uma possibilidade de avaliar qualitativamente a adequação das condições de contorno adotadas talvez seja oferecida pela própria lei de Wolff que publicou em 1872 a idéia de que a adaptação funcional reorienta as trabéculas para se alinhar com as direções principais do estresse (RÜBERG, 2003; COWIN, 1986). Assim, um carregamento plausível tenderia a produzir uma distribuição de tensão bastante próxima da distribuição espacial real das trabéculas. Outra opção seria incluir diferentes casos de carregamento com o objetivo de cobrir uma gama maior de cenários de atividades diárias. Nesta pesquisa adotou-se um carregamento simples para a simulação estrutural preliminar pelo MEF e outro carregamento mais sofisticado, contendo três casos de carga, para a simulação do modelo proposto de remodelamento ósseo.

Em relação à escolha do modelo de material como elástico linear com variação transi-

tória do módulo de Young, parece uma opção adequada, uma vez que para cargas mecânicas dentro da faixa de condições fisiológicas o osso se comporta linearmente elástico (JUSZCZYK; CRISTOFOLINI; VICECONTI, 2011). As relações experimentais entre o módulo de Young e a densidade de cinzas ósseas disponíveis na literatura mostraram boa concordância com dados experimentais. No entanto, considerando cenários de doenças ósseas, tais como a osteoporose ou a osteopenia, a efetividade dessas relações carecem ainda de investigação.

As perspectivas oferecidas com o uso de modelos de elementos finitos específicos do paciente para a prática clínica são inúmeras. Em estudos de casos especiais, o modelo EF precisa incorporar as características individuais dos pacientes para obter resultados mais precisos. Pode-se citar, por exemplo, a avaliação do risco de fratura, o estudo de anormalidades ósseas, diagnóstico mais acurado, acompanhamento, entre outros. Assim, esses modelos têm atraído cada vez mais o interesse de pesquisadores da biomecânica e médicos em geral.

Uma plataforma inicial de simulação do remodelamento ósseo foi implementada com o modelo clássico de Stanford isotrópico. O famoso modelo apesar de oferecer uma visão meramente mecanística do processo de remodelamento, possui algumas características úteis tais como o conceito de estímulo diário e a possibilidade de incluir ciclos de carregamento distintos. Tais características permitem compor, por exemplo, uma aproximação dos esforços mecânicos associados em um ciclo de caminhada ou outro movimento definido. A implementação do modelo de Stanford forneceu para a pesquisa uma estrutura computacional básica com recursos importantes como a análise estrutural pelo MEF, a atualização das propriedades materiais em cada iteração do algoritmo e saídas intermediárias para visualização (pós-processamento) em Paraview, o que fundamentou a implementação de outras propostas de algoritmos.

A distribuição de densidades obtida com a simulação de remodelamento ósseo do modelo de Stanford isotrópico apresenta uma estrutura que coincide qualitativamente bem com uma imagem de radiografia de um fêmur proximal para uma determinada faixa de dias (iterações). No entanto, o algoritmo é instável e a partir de determinado número de iterações, a estrutura prevista passa a ser muito menos coincidente com a realidade. A abordagem do remodelamento ósseo oferecida pelo modelo de Stanford isotrópico restringe-se a mimetizar o fenômeno do remodelamento considerando a variação na densidade de energia de deformação. A complexidade das atividades celulares com suas interações e sinalizações estão ausentes do modelo, o que além de distanciá-lo da realidade, restringe sua capacidade preditiva. Neste contexto, o modelo proposto corrige esta ausência e fornece uma ferramenta preditiva com uma perspectiva mais biológica, muito mais consistente com a realidade, à medida que incorpora a participação das células e suas interações no processo de remodelamento. A evolução temporal das populações celulares é regida por um sistema de equações diferenciais que recebe sinalizações de fatores bioquímicos. Na pesquisa foram implementados os modelos de Lemaire *et al.* (2004), Pivonka *et al.* (2008), Bonfoh, Novinyo e Lipinski (2011) e de Qin e Wang (2012). As duas primeiras implementações foram fundamentadas nos trabalhos de Mercuri (2013) e Daniel

(2013), que agora foram inseridas em um ambiente tridimensional de elementos finitos cujo modelo material e geométrico é alimentado pelo acesso de imagens de TC. Um quesito que norteou a escolha e adaptação do modelo populacional proposto foi a quantidade de parâmetros existentes em cada modelo e a dificuldade intrínseca de ajustá-los. Comumente são empregadas técnicas de regressão não linear baseadas na minimização de erro tendo como referência dados experimentais para estimar os parâmetros das equações. A insuficiência de dados experimentais que suportem a otimização de alguns parâmetros obriga muitas vezes a se adotar um ajuste qualitativo. Ponderando estes aspectos, neste trabalho foi adaptado o modelo de (LEMAIRE *et al.*, 2004) de modo a receber uma função mecano-reguladora e outra farmaco-reguladora.

O modelamento farmacológico possibilita prever a concentração e o efeito de fármacos no organismo sem oferecer risco para o paciente. Além disso, distintos cenários podem ser avaliados instantaneamente alterando a dosagem de medicamentos, a forma de administração e informações sobre o paciente. No trabalho foram implementados modelos farmacocinéticos compartimentais clássicos e o modelo baseado em fisiologia (PBPK), de modo a prever a evolução temporal da concentração do fármaco no corpo. A forma de infusão do medicamento possui peculiaridades que para ser expressa matematicamente exige a utilização de função impulso (delta de Dirac) e degrau (Heaviside). O tratamento das equações diferenciais resultante pode ser resolvido convenientemente empregando a Transformada de Laplace. As expressões transformadas costumam ter bastante complexidade, no entanto, utilizando os recursos de manipulação simbólica do Matlab o procedimento torna-se bastante simplificado. O modelo PBPK proposto possibilita testar regimes com segurança de modo que a concentração da droga permaneça na faixa terapêutica, ou seja, no intervalo que oferece uma máxima resposta com mínima toxicidade da droga para a maioria dos pacientes. Deve-se ressaltar que testes experimentais adicionais precisam ser realizados para estimar parâmetros ótimos do modelo e confrontar os resultados da simulação com dados clínicos reais.

A concentração de fármaco na matriz óssea trabecular em regime permanente, dada em mg de droga por g de osso foi obtida pelo modelo PBPK e alimentou o modelo integrado de remodelamento ósseo proposto. Cabe salientar que tal valor atende ao propósito de exemplificar a utilização do procedimento. No entanto, análises experimentais no osso necessitam ser realizadas de modo a possibilitar o confronto dos resultados numéricos com dados clínicos reais. Conforme apresentado no Capítulo 7 pode ser ilustrado nos resultados apresentados, a inclusão do tratamento farmacológico resultou em aumento da fração de volume da matriz óssea (Figs. 96 e 97), em aumento do valor do biomarcador da DMO (Fig. 95) e também em um maior espessamento de osso cortical (Fig. 99 e Tab. 18), o que atende qualitativamente ao comportamento esperado do osso frente ao estímulo farmacológico. Tais resultados são promissores e incentivam o desenvolvimento de estudos experimentais para melhorar o poder preditivo da plataforma e torná-la apta a receber dados clínicos de pacientes, parâmetros fisiológicos e farmacocinéticos.

Um aspecto interessante no desenvolvimento deste trabalho é o fato de que todos os

códigos computacionais foram escritos em linguagem Matlab. Excetuando-se os programas Paraview e Meshlab utilizados para a visualização e para a geração de dados de arquivos de superfície (arquivo STL), o autor não utilizou programas comerciais especializados, como editores de imagens médicas, plataformas de elementos finitos e programas de modelamento farmacológica. Tal escolha foi bastante desafiadora mas, por outro lado, proporcionou maior versatilidade e controle no processo de buscar soluções por métodos numéricos.

CONCLUSÕES GERAIS

*"Aquí queda todo lo que fui. Aquí empieza todo lo que soy.
Cuéntame como era yo, que yo ya no recuerdo."*

Julieta Venegas

A tese apresentou um modelo matemático para a remodelamento óssea buscando integrar a dinâmica das populações de células ósseas com um modelo farmacocinético de base fisiológica. A construção de tal modelo envolveu várias etapas preliminares, dentre as quais se destacaram:

- um procedimento de construção de um modelo FE específico do paciente a partir de imagens de TC de um fêmur proximal com uma fratura atípica;
- o desenvolvimento de uma plataforma numérica para avaliar o remodelamento ósseo, inicialmente testada para o modelo clássico Stanford isotrópico;
- um modelo farmacocinético baseado em fisiologia (PBPk) para agentes antireabsortivos que prevê a evolução temporal das concentrações de fármaco no osso;
- um modelo para o compartimento ósseo diferenciando a matriz e a superfície óssea para os ossos cortical e trabecular;
- um modelo para a evolução temporal das células ósseas integrando o estímulo farmacológico oriundo do modelo PBPk e o estímulo mecânico dado pela densidade de energia de deformação avaliada na microescala.

Em relação ao modelo FE específico do paciente, os resultados da reconstrução 3D baseada nas imagens de TC foram considerados satisfatórios apesar das limitações na resolução das imagens disponíveis. A análise estrutural pelo método de elementos finitos para os modelos com distribuição de densidades não homogêneas e homogêneas não revelaram diferenças significativas para a faixa de valores estudada. Conclui-se que em simulações corriqueiras, a adoção

de um módulo de elasticidade padrão para o osso cortical e outro para o trabecular, embora não seja realista, pode oferecer resultados satisfatórios, desde que os valores adotados estejam próximos dos reais. Tratando-se de casos clínicos especiais, de avaliação de risco de fratura ou ainda de análise acurada dos campos de tensão e deformação, os modelos de FE específicos para o paciente devem ser a primeira escolha.

Os resultados das simulações numéricas do modelo de remodelamento ósseo incorporando a regulação farmacológica mostraram que a intervenção do fármaco provocou um aumento no valor do biomarcador da DMO, um aumento da fração de volume da matriz óssea e um maior espessamento do osso cortical, principalmente na região diafisária, o que atende qualitativamente ao comportamento esperado do osso frente ao estímulo farmacológico. Neste estudo, tal estímulo foi obtido modificando-se a expressão de RANKL e aumentando a apoptose de osteoclastos no sistema de equações diferenciais que rege a dinâmica de populações celulares ósseas. O estudo sugere que a expressão matemática para a diferenciação de pré-osteoblastos deve igualmente ser modificada para melhor reproduzir o efeito do fármaco, por exemplo, incluindo um termo fármaco-regulador semelhante ao termo mecano-regulador sugerido por (SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013).

A mecanoregulação alimentada pela densidade de energia de deformação avaliada na microescala parece ser mais apropriada ao modelo celular estudado, principalmente considerando a forte dependência entre a porosidade do osso e o estado de tensão. Conforme avalia (SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013), para baixas porosidades as funções de mecanoregulação avaliadas na microescala e na macroescala produzem valores virtualmente idênticos. No entanto, a medida que a porosidade aumenta os desvios encontrados tendem a aumentar. Para altas porosidades associadas a doenças que provoquem perda óssea ou mesmo no caso do osso trabecular, o valor da função de mecanoregulação macroscópica é bem menor do que o da microscópica.

Concluindo, o modelo integrado de remodelamento ósseo produziu resultados bastante promissores considerando sua capacidade preditiva do comportamento adaptativo do osso frente a intervenção de fármaco antireabsortivo. O modelo farmacológico baseado em fisiologia aqui desenvolvido tem potencial para uso futuro em modelagem PBPK de drogas comercialmente disponíveis para o tratamento da osteoporose e também para agentes chamados “bone seeking”, em geral, fornecendo uma plataforma segura para otimizar as estratégias de tratamento e assegurar que a concentração da droga não ultrapasse a faixa terapêutica. Esforços adicionais devem ser empregados para calibrar os parâmetros do modelo a partir de dados clínicos específicos de cada paciente e assim reproduzir de forma mais realista o efeito de medicamentos antireabsortivos disponíveis comercialmente.

Os resultados numéricos da tese permitem sugerir um certo número de perspectivas para trabalhos futuros. Entre eles, destaca-se a incorporação de dados clínicos reais específicos do paciente, que permitam otimizar os parâmetros do modelo. Tais dados clínicos podem ser relaci-

onados tanto a biomarcadores de remodelamento ósseo, quanto a estudos histomorfométricos que alimentariam os modelos celulares e o modelo farmacocinético.

Dada a dificuldade de validação do modelo em seres humanos pelas características inerentes ao modelo, podem ser sugeridos estudos experimentais com animais de laboratório, seguindo protocolos e orientações de comissão de ética apropriada. Testes podem ser realizados em ratos osteoporóticos e não osteoporóticos com sacrifício de modo a fornecer a evolução temporal da distribuição de densidades aparentes ou outra propriedade material, possibilitando a comparação dos resultados experimentais com os obtidos na simulação numérica.

Além disto, podem ser investigadas novas implementações que proponham diferentes caminhos para a regulação farmacológica e mecânica, bem como a incorporação de outras variáveis biológicas para representar variações hormonais e estágios de diferenciação das células. Novas expressões matemáticas que incluam a participação explícita dos osteócitos no modelo podem também ser alvo de estudo em trabalhos futuros. O estudo da sinalização Wnt- β catenina (ausente nesta pesquisa) que também regula o funcionamento dos osteoblastos pode ser importante. Recentemente foram descobertos inibidores da sinalização Wnt secretados pelos osteócitos, como a esclerostina e a proteína DKK1 ([BARON; RAWADI, 2007](#)).

Em relação às condições de contorno adotadas nas análises estruturais pelo MEF, neste trabalho as magnitudes e direções de carregamento foram adaptadas de um trabalho clássico de ([CARTER; FYHRIE; WHALEN, 1987](#)). Outra opção em trabalhos futuros seria estimar as forças e momentos nas juntas a partir da captura de movimento por câmeras especializadas, plataformas de força e aplicação do método de dinâmica inversa, que são procedimentos comumente realizados em estudos biomecânicos no esporte de alto desempenho.

REFERÊNCIAS

ADACHI, T.; OSAKO, Y.; TANAKA, M.; HOJO, M.; HOLLISTER, S. J. Framework for optimal design of porous scaffold microstructure by computational simulation of bone regeneration. **Biomaterials**, Elsevier, v. 27, n. 21, p. 3964–3972, 2006. Citado na página [59](#).

AKIN, J. E. **Finite element analysis with error estimators: An introduction to the FEM and adaptive error analysis for engineering students**. [S.l.]: Elsevier, 2005. Citado nas páginas [22](#), [130](#) e [131](#).

ANDERSON, M. W. Imaging of thoracic and lumbar spine fractures. In: ELSEVIER. **Seminars in Spine Surgery**. [S.l.], 2010. v. 22, n. 1, p. 8–19. Citado nas páginas [21](#) e [121](#).

ANVISA, A. N. de V. S. **Bulas e rótulos de medicamentos**. [S.l.], 2018. Citado nas páginas [175](#) e [183](#).

ARAÚJO, D. V.; OLIVEIRA, J. H. de; BRACCO, O. L. Cost of osteoporotic hip fracture in the brazilian private health care system. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, SciELO Brasil, v. 49, n. 6, p. 897–901, 2005. Citado na página [38](#).

ARGENTA, M. A. **Metodologia para a simulação computacional do comportamento mecânico de estruturas trabeculares ósseas específicas**. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil, 2011. Citado nas páginas [27](#), [42](#), [118](#), [119](#), [126](#) e [127](#).

ASSAN, A. E. **Método dos elementos finitos: primeiros passos**. [S.l.]: Ed. da UNICAMP, 2003. Citado na página [127](#).

BAGGE, M. A model of bone adaptation as an optimization process. **Journal of Biomechanics**, Elsevier, v. 33, n. 11, p. 1349–1357, 2000. Citado na página [59](#).

BAHIA, M. T. **Otimização topológica aplicada ao projeto de mecanismos flexíveis**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Florianópolis, Florianópolis, SC, 2005. Citado na página [127](#).

BAN, E.; PARK, J.-Y.; KIM, H. T.; KIM, C.-K. Determination of alendronate in low volumes of plasma by column-switching high-performance liquid chromatography method and its application to pharmacokinetic studies in human plasma. **Archives of pharmacal research**, Springer, v. 34, n. 12, p. 2079–2086, 2011. Citado nas páginas [27](#), [168](#) e [170](#).

BARKAOUI, A. **Modélisation multiéchelle du comportement mécano-biologique de l'os humain: de l'ultrastructure au remodelage osseux**. Tese (Doutorado) — Université d'Orléans, 2012. Citado nas páginas [17](#), [37](#), [52](#), [55](#), [57](#) e [58](#).

BARKAOUI, A.; KAHLA, R. B.; MERZOUKI, T.; HAMBLI, R. Age and gender effects on bone mass density variation: finite elements simulation. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, Springer, p. 1–15, 2016. Citado na página [40](#).

- BARON, R.; RAWADI, G. Targeting the wnt/ β -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. **Endocrinology**, Oxford University Press, v. 148, n. 6, p. 2635–2643, 2007. Citado na página 195.
- BATRINA-RAPESTA, J.; SERRA-SAGRISTA, J.; AULI-LLINAS, F.; GÓMEZ, J. M. Jpeg2000 roi coding method with perfect fine-grain accuracy and lossless recovery. In: **IEEE. Signals, Systems and Computers, 2009 Conference Record of the Forty-Third Asilomar Conference on**. [S.l.], 2009. p. 558–562. Citado na página 134.
- BATHE, K.-J. **Finite element procedures**. [S.l.]: Prentice Hall, 1995. Citado na página 130.
- BAUER, J. S.; LINK, T. M. Advances in osteoporosis imaging. **European journal of radiology**, Elsevier, v. 71, n. 3, p. 440–449, 2009. Citado nas páginas 21 e 121.
- BAYRAKTAR, H. H.; MORGAN, E. F.; NIEBUR, G. L.; MORRIS, G. E.; WONG, E. K.; KEAVENY, T. M. Comparison of the elastic and yield properties of human femoral trabecular and cortical bone tissue. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 37, n. 1, p. 27–35, 2004. Citado nas páginas 40 e 140.
- BEAUPRÉ, G.; ORR, T.; CARTER, D. An approach for time-dependent bone modeling and re-modeling—theoretical development. **Journal of Orthopaedic Research**, Wiley Online Library, v. 8, n. 5, p. 651–661, 1990. Citado nas páginas 57 e 166.
- BELINHA, J. **Meshless Methods in Biomechanics**. [S.l.]: Springer, 2014. Citado na página 51.
- BELINHA, J.; JORGE, R. M. N.; DINIS, L. M. A meshless microscale bone tissue trabecular remodelling analysis considering a new anisotropic bone tissue material law. **Computer methods in biomechanics and biomedical engineering**, Taylor & Francis, v. 16, n. 11, p. 1170–1184, 2013. Citado na página 52.
- BESAG, J. On the statistical analysis of dirty pictures. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, JSTOR, p. 259–302, 1986. Citado na página 135.
- BESSHO, M.; OHNISHI, I.; MATSUYAMA, J.; MATSUMOTO, T.; IMAI, K.; NAKAMURA, K. Prediction of strength and strain of the proximal femur by a ct-based finite element method. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 40, n. 8, p. 1745–1753, 2007. Citado na página 164.
- BODY, J.-J.; BERGMANN, P.; BOONEN, S.; BOUTSEN, Y.; BRUYERE, O.; DEVOGE-LAER, J.-P.; GOEMAERE, S.; HOLLEVOET, N.; KAUFMAN, J.-M.; MILISEN, K. *et al.* Non-pharmacological management of osteoporosis: a consensus of the belgian bone club. **Osteoporosis international**, Springer, v. 22, n. 11, p. 2769–2788, 2011. Citado na página 62.
- BONEWALD, L. F.; JOHNSON, M. L. Osteocytes, mechanosensing and wnt signaling. **Bone**, Elsevier, v. 42, n. 4, p. 606–615, 2008. Citado nas páginas 18, 71 e 73.
- BONFOH, N.; NOVINYO, E.; LIPINSKI, P. Modeling of bone adaptative behavior based on cells activities. **Biomechanics and modeling in mechanobiology**, Springer, v. 10, n. 5, p. 789–798, 2011. Citado nas páginas 93, 94, 95 e 190.
- BONO, C. M.; EINHORN, T. A. Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength. **European Spine Journal**, Springer, v. 12, n. 2, p. S90–S96, 2003. Citado na página 60.

- BOUTROY, S.; BOUXSEIN, M. L.; MUNOZ, F.; DELMAS, P. D. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oxford University Press, v. 90, n. 12, p. 6508–6515, 2005. Citado na página 155.
- BOUTROY, S.; VILAYPHIOU, N.; ROUX, J.-P.; DELMAS, P. D.; BLAIN, H.; CHAPURLAT, R. D.; CHAVASSIEUX, P. Comparison of 2d and 3d bone microarchitecture evaluation at the femoral neck, among postmenopausal women with hip fracture or hip osteoarthritis. **Bone**, Elsevier, v. 49, n. 5, p. 1055–1061, 2011. Citado na página 155.
- BOVIK, A. C. **The essential guide to image processing**. [S.l.]: Academic Press, 2009. Citado na página 135.
- BOWER, A. F. **Applied Mechanics of Solids - Demonstration FEA codes**. [S.l.], 2012. Citado na página 188.
- BOX, G. E.; DRAPER, N. R. *et al.* **Empirical model-building and response surfaces**. [S.l.]: Wiley New York, 1987. v. 424. Citado na página 143.
- BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações diferenciais elementares e problemas de valores de contorno**. [S.l.]: Guanabara Dois, 1985. Citado na página 110.
- BROWN, R. P.; DELP, M. D.; LINDSTEDT, S. L.; RHOMBERG, L. R.; BELILES, R. P. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. **Toxicology and industrial health**, Sage Publications Sage CA: Thousand Oaks, CA, v. 13, n. 4, p. 407–484, 1997. Citado na página 149.
- BURR, D. B.; ALLEN, M. R. **Basic and applied bone biology**. [S.l.]: Academic Press, 2013. Citado nas páginas 37, 51, 52, 119, 121, 123 e 150.
- CARROLL, L.; TENNIEL, J. **Alice's Adventures in Wonderland (illustrated)**. Clap Publishing, LLC., 2017. ISBN 9781944333805. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=9NkxDwAAQBAJ>>. Citado nas páginas 37 e 117.
- CARTER, D.; FYHRIE, D. P.; WHALEN, R. Trabecular bone density and loading history: regulation of connective tissue biology by mechanical energy. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 20, n. 8, p. 785789–787794, 1987. Citado nas páginas 27, 161, 162, 166 e 195.
- CARTER, D.; ORR, T.; FYHRIE, D. Relationships between loading history and femoral cancellous bone architecture. **Journal of Biomechanics**, Elsevier, v. 22, n. 3, p. 231–244, 1989. Citado nas páginas 57 e 166.
- CARTER, D. R. Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. **Calcified tissue international**, Springer, v. 36, n. 1, p. S19–S24, 1984. Citado nas páginas 48 e 49.
- CARTER, D. R.; HAYES, W. C. The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, The Journal of Bone and Joint Surgery, Inc., v. 59, n. 7, p. 954–962, 1977. Citado nas páginas 88, 118 e 140.
- CHAMBERS, T.; FOX, S.; JAGGER, C.; LEAN, J.; CHOW, J. The role of prostaglandins and nitric oxide in the response of bone to mechanical forces. **Osteoarthritis and Cartilage**, Elsevier, v. 7, n. 4, p. 422–423, 1999. Citado nas páginas 71 e 75.

- CHEN, M.; LIU, K.; ZHONG, D.; CHEN, X. Trimethylsilyldiazomethane derivatization coupled with solid-phase extraction for the determination of alendronate in human plasma by lc-ms/ms. **Analytical and bioanalytical chemistry**, Springer, v. 402, n. 2, p. 791–798, 2012. Citado nas páginas 27, 168 e 170.
- CIGNONI, P.; CALLIERI, M.; CORSINI, M.; DELLEPIANE, M.; GANOVELLI, F.; RANZUGLIA, G. MeshLab: an Open-Source Mesh Processing Tool. In: SCARANO, V.; CHIARA, R. D.; ERRA, U. (Ed.). **Eurographics Italian Chapter Conference**. [S.l.]: The Eurographics Association, 2008. ISBN 978-3-905673-68-5. Citado na página 133.
- COELHO, P.; FERNANDES, P.; RODRIGUES, H.; CARDOSO, J.; GUEDES, J. Numerical modeling of bone tissue adaptation—a hierarchical approach for bone apparent density and trabecular structure. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 42, n. 7, p. 830–837, 2009. Citado na página 59.
- COOK, R. D. *et al.* **Concepts and applications of finite element analysis**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2007. Citado nas páginas 129 e 130.
- COOPER, D. M.; THOMAS, C. D. L.; CLEMENT, J. G.; TURINSKY, A. L.; SENSEN, C. W.; HALLGRÍMSSON, B. Age-dependent change in the 3d structure of cortical porosity at the human femoral midshaft. **Bone**, Elsevier, v. 40, n. 4, p. 957–965, 2007. Citado na página 155.
- COWIN, S.; HEGEDUS, D. Bone remodeling i: theory of adaptive elasticity. **Journal of Elasticity**, Springer, v. 6, n. 3, p. 313–326, 1976. Citado nas páginas 49 e 55.
- COWIN, S.; WEINBAUM, S.; ZENG, Y. A case for bone canaliculi as the anatomical site of strain generated potentials. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 28, n. 11, p. 1281–1297, 1995. Citado na página 72.
- COWIN, S. C. Wolff’s law of trabecular architecture at remodeling equilibrium. **Journal of biomechanical engineering**, American Society of Mechanical Engineers, v. 108, n. 1, p. 83–88, 1986. Citado na página 189.
- CREMERS, S.; SPARIDANS, R.; HARTIGH, J. den; HAMDY, N.; VERMEIJ, P.; PAPAPOULOS, S. A pharmacokinetic and pharmacodynamic model for intravenous bisphosphonate (pamidronate) in osteoporosis. **European journal of clinical pharmacology**, Springer, v. 57, n. 12, p. 883–890, 2002. Citado na página 175.
- DANIEL, A. L. **Um modelo mecanobiológico multiescala para remodelamento ósseo**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2013. Citado nas páginas 42, 84, 86, 88 e 191.
- DEMIRKAYA, O.; ASYALI, M. H.; SAHOO, P. K. **Image processing with MATLAB: applications in medicine and biology**. [S.l.]: CRC Press, 2008. Citado nas páginas 132, 135 e 142.
- DEMPSTER, D. W.; COSMAN, F.; PARISIEN, M.; SHEN, V.; LINDSAY, R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. **Endocrine reviews**, Oxford University Press, v. 14, n. 6, p. 690–709, 1993. Citado na página 88.
- DICATI, G. W. O. **Análise comparativa entre os modelos de Stanford isotrópico e anisotrópico para remodelação óssea utilizando o método dos elementos finitos 2D e 3D**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015. Citado nas páginas 42, 57, 166 e 168.

DOBLARÉ, M.; GARCIA, J. Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 35, n. 1, p. 1–17, 2002. Citado nas páginas 40, 57 e 117.

DOBLARÉ, M.; GARCIA, J.; GÓMEZ, M. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. **Engineering Fracture Mechanics**, Elsevier, v. 71, n. 13, p. 1809–1840, 2004. Citado na página 51.

DRAGOMIR-DAESCU, D.; SALAS, C.; UTHAMARAJ, S.; ROSSMAN, T. Quantitative computed tomography-based finite element analysis predictions of femoral strength and stiffness depend on computed tomography settings. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 48, n. 1, p. 153–161, 2015. Citado na página 139.

DYSON, N. A. **Radiation physics with applications in medicine and biology**. [S.l.]: New York, NY (United States); Ellis Horwood, 1993. Citado na página 118.

EBINGER, T. **Multi-scale modeling of bone remodeling**. Tese (Doutorado) — Universität des Saarlandes, Saarbrücken, 2009. Citado na página 48.

ESHELBY, J. D. The determination of the elastic field of an ellipsoidal inclusion, and related problems. In: THE ROYAL SOCIETY. **Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**. [S.l.], 1957. v. 241, n. 1226, p. 376–396. Citado na página 156.

EUPATI. **Key principles of pharmacology — EUPATI, Project**. 2016. [Online; accessed 5-April-2017]. Disponível em: <<http://www.eupati.eu/non-clinical-studies/key-principles-pharmacology/>>. Acesso em: 05/04/2017. Citado nas páginas 19 e 98.

FAIRBAIRN, W. **Useful Information for Engineers**. [S.l.]: Longman, Brown, Green and Longmans, 1856. Citado na página 46.

FIROOZBAKHS, K.; COWIN, S. An analytical model of pauwels' functional adaptation mechanism in bone. **Journal of biomechanical engineering**, American Society of Mechanical Engineers, v. 103, n. 4, p. 246–252, 1981. Citado na página 160.

FORTES, É. M.; RAFFAELLI, M. P.; BRACCO, O. L.; TAKATA, E. T.; REIS, F. B.; SANTILI, C.; LAZARETTI-CASTRO, M. High morbid-mortality and reduced level of osteoporosis diagnosis among elderly people who had hip fractures in são paulo city. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, SciELO Brasil, v. 52, n. 7, p. 1106–1114, 2008. Citado na página 38.

FRANCO, S. **Dosagem Sérica de CTX**. São Paulo: [s.n.], 1996. Disponível em: <<http://portal.sergiofranco.com.br/arquivos/texto/DOSAGEM%20S%C9RICA%20DE%20CTX.pdf>>. Acesso em: 18 nov. 2014. Citado na página 64.

FRITSCH, A.; HELLMICH, C. 'universal' microstructural patterns in cortical and trabecular, extracellular and extravascular bone materials: Micromechanics-based prediction of anisotropic elasticity. **Journal of Theoretical Biology**, Elsevier, v. 244, n. 4, p. 597–620, 2007. Citado na página 155.

FROST, H. M. Dynamics of bone remodeling. **Bone biodynamics**, Little, Brown, Boston, v. 315, 1964. Citado nas páginas 17, 48, 49, 55 e 166.

- _____. Bone “mass” and the “mechanostat”: a proposal. **The anatomical record**, Wiley Online Library, v. 219, n. 1, p. 1–9, 1987. Citado na página 56.
- GALANTE, J.; ROSTOKER, W.; RAY, R. Physical properties of trabecular bone. **Calcified tissue research**, Springer, v. 5, n. 1, p. 236–246, 1970. Citado na página 139.
- GALILEI, G. **Dialogues concerning two new sciences**. [S.l.]: Dover, 1914. Citado na página 45.
- GALLO-NETO, M. **Modelagem farmacocinética e análise de sistemas lineares para a predição da concentração de medicamentos no corpo humano**. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2012. Citado nas páginas 27, 101, 102, 103 e 105.
- GARCÍA-AZNAR, J.; RUEBERG, T.; DOBLARE, M. A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3d bmu-activity. **Biomechanics and modeling in mechanobiology**, Springer, v. 4, n. 2-3, p. 147–167, 2005. Citado na página 58.
- GEISLER, J. R.; BAJAJ, D.; FRITTON, J. C. American society of biomechanics journal of biomechanics award 2013: cortical bone tissue mechanical quality and biological mechanisms possibly underlying atypical fractures. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 48, n. 6, p. 883–894, 2015. Citado nas páginas 18, 61, 68, 188 e 189.
- GERHARD, F. A.; WEBSTER, D. J.; LENTHE, G. H. V.; MÜLLER, R. In silico biology of bone modelling and remodelling: adaptation. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, The Royal Society, v. 367, n. 1895, p. 2011–2030, 2009. Citado na página 59.
- GIESCHKE, R.; SERAFIN, D. **Development of innovative drugs via modeling with MATLAB**. [S.l.]: Springer, 2013. Citado nas páginas 20, 21, 27, 97, 98, 99, 105, 111, 114, 115, 116 e 146.
- GIORDANO, V.; LAGES, M. M.; SANTANA, E.; SOUZA, F. S. d.; ALBUQUERQUE, R. P.; AMARAL, N. P. d. Fraturas femorais atípicas por uso prolongado de bifosfonatos-mitos e verdades. **J. bras. med**, v. 101, n. 2, 2013. Citado nas páginas 60, 61 e 62.
- GIUSTI, A.; HAMDY, N. A.; PAPAPOULOS, S. E. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. **Bone**, Elsevier, v. 47, n. 2, p. 169–180, 2010. Citado na página 67.
- GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. **Digital image processing**. [S.l.]: Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2012. Citado na página 135.
- GROSS, M. **Finite Element Analysis of Bone Remodeling. Implementation of a Remodeling Algorithm in MATLAB and ANSYS**. [S.l.]: GRIN Verlag, 2008. Citado nas páginas 17, 47 e 48.
- GUNTURK, B. K.; ALTUNBASAK, Y.; MERSEREAU, R. Gray-scale resolution enhancement. In: IEEE. **Multimedia Signal Processing, 2001 IEEE Fourth Workshop on**. [S.l.], 2001. p. 155–160. Citado na página 134.
- HAMBLI, R.; BOUGHATTAS, M. H.; DANIEL, J.-L.; KOURTA, A. Prediction of denosumab effects on bone remodeling: A combined pharmacokinetics and finite element modeling. **Journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, Elsevier, v. 60, p. 492–504, 2016. Citado nas páginas 27, 40, 115, 116, 161 e 162.

- HAMBLI, R.; KATERCHI, H.; BENHAMOU, C.-L. Multiscale methodology for bone remodeling simulation using coupled finite element and neural network computation. **Biomechanics and modeling in mechanobiology**, Springer, v. 10, n. 1, p. 133–145, 2011. Citado na página 60.
- HAN, Y.; COWIN, S. C.; SCHAFFLER, M. B.; WEINBAUM, S. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, National Acad Sciences, v. 101, n. 47, p. 16689–16694, 2004. Citado na página 74.
- HATZE, H. The meaning of the term ‘biomechanics’. **Journal of Biomechanics**, Elsevier, v. 7, n. 2, p. 189–190, 1974. Citado na página 45.
- HAZELWOOD, S. J.; MARTIN, R. B.; RASHID, M. M.; RODRIGO, J. J. A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload. **Journal of Biomechanics**, Elsevier, v. 34, n. 3, p. 299–308, 2001. Citado nas páginas 17 e 58.
- HELGASON, B.; PERILLI, E.; SCHILEO, E.; TADDEI, F.; BRYNJÓLFSSON, S.; VICE-CONTI, M. Mathematical relationships between bone density and mechanical properties: a literature review. **Clinical biomechanics**, Elsevier, v. 23, n. 2, p. 135–146, 2008. Citado na página 140.
- HERNANDEZ, C.; BEAUPRÉ, G.; CARTER, D. A theoretical analysis of the changes in basic multicellular unit activity at menopause. **Bone**, Elsevier, v. 32, n. 4, p. 357–363, 2003. Citado na página 58.
- HILL, A. V. The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. **J. Physiol.**, Cambridge University Press, v. 40, p. 389–403, 1910. Citado na página 90.
- HOFBAUER, L.; KUHNE, C.; VIERECK, V. *et al.* The opg/rankl/rank system in metabolic bone diseases. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**, Hylonome, v. 4, n. 3, p. 268, 2004. Citado na página 150.
- HOLLISTER, S. J.; FYHRIE, D. P.; JEPSEN, K.; GOLDSTEIN, S. A. Application of homogenization theory to the study of trabecular bone mechanics. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 24, n. 9, p. 825–839, 1991. Citado na página 59.
- HOLLISTER, S. J.; KIKUCHI, N. Homogenization theory and digital imaging: a basis for studying the mechanics and design principles of bone tissue. **Biotechnology and bioengineering**, Wiley Online Library, v. 43, n. 7, p. 586–596, 1994. Citado na página 59.
- HUANG, L.-C.; TSENG, L.-Y.; HWANG, M.-S. A reversible data hiding method by histogram shifting in high quality medical images. **Journal of Systems and Software**, Elsevier, v. 86, n. 3, p. 716–727, 2013. Citado na página 133.
- HUGHES, T. J. **The finite element method: linear static and dynamic finite element analysis**. [S.l.]: Courier Corporation, 2012. Citado na página 130.
- HUISKES, R.; WEINANS, H.; GROOTENBOER, H.; DALSTRA, M.; FUDALA, B.; SLO-OFF, T. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 20, n. 11-12, p. 1135–1150, 1987. Citado nas páginas 17, 49, 56 e 166.

HULLEY, S.; GRADY, D.; BUSH, T.; FURBERG, C.; HERRINGTON, D.; RIGGS, B.; VITTINGHOFF, E.; HEART; GROUP, E. R. S. H. R. *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. **Jama**, American Medical Association, v. 280, n. 7, p. 605–613, 1998. Citado na página 62.

IH, N. Nih consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, march 7-29, 2000: highlights of the conference. **South Med J**, v. 94, p. 569–573, 2001. Citado na página 38.

INVESTIGATORS, W. G. for the W. H. I. *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. **Jama**, American Medical Association, v. 288, n. 3, p. 321–333, 2002. Citado na página 62.

JACOBS, C.; YELLOWLEY, C.; DAVIS, B.; ZHOU, Z.; CIMBALA, J.; DONAHUE, H. Differential effect of steady versus oscillating flow on bone cells. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 31, n. 11, p. 969–976, 1998. Citado na página 74.

JACOBS, C. R. **Numerical simulation of bone adaptation to mechanical loading**. Tese (Doutorado) — Stanford University, Stanford, EUA, 1994. Citado nas páginas 24, 57, 166 e 167.

JAMBHEKAR, S. S.; BREEN, P. J. **Basic pharmacokinetics**. [S.l.]: Pharmaceutical Press PhP, 2009. Citado na página 97.

JANG, I. G.; KIM, I. Y. Computational study of wolff's law with trabecular architecture in the human proximal femur using topology optimization. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 41, n. 11, p. 2353–2361, 2008. Citado na página 59.

_____. Computational simulation of simultaneous cortical and trabecular bone change in human proximal femur during bone remodeling. **Journal of Biomechanics**, Elsevier, v. 43, n. 2, p. 294–301, 2010. Citado na página 59.

JANG, I. G.; KIM, I. Y.; KWAK, B. M. Analogy of strain energy density based bone-remodeling algorithm and structural topology optimization. **Journal of biomechanical engineering**, American Society of Mechanical Engineers, v. 131, n. 1, p. 011012, 2009. Citado na página 59.

JONES, O. **The femur**. 2016. [Online; accessed 5-April-2017]. Disponível em: <<http://teachmeanatomy.info/lower-limb/bones/femur/>>. Acesso em: 05/04/2017. Citado nas páginas 17 e 66.

JUSZCZYK, M. M.; CRISTOFOLINI, L.; VICECONTI, M. The human proximal femur behaves linearly elastic up to failure under physiological loading conditions. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 44, n. 12, p. 2259–2266, 2011. Citado nas páginas 40 e 190.

KANEKO, T. S.; BELL, J. S.; PEJCIC, M. R.; TEHRANZADEH, J.; KEYAK, J. H. Mechanical properties, density and quantitative ct scan data of trabecular bone with and without metastases. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 37, n. 4, p. 523–530, 2004. Citado nas páginas 118 e 140.

KAZHDAN, M.; HOPPE, H. Screened poisson surface reconstruction. **ACM Transactions on Graphics (ToG)**, ACM, v. 32, n. 3, p. 29, 2013. Citado na página 133.

KELLER, T. S. Predicting the compressive mechanical behavior of bone. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 27, n. 9, p. 1159–1168, 1994. Citado nas páginas 118 e 140.

KHAN, S.; WARKHEDKAR, R.; SHYAM, A. Analysis of hounsfield unit of human bones for strength evaluation. **Procedia Materials Science**, Elsevier, v. 6, p. 512–519, 2014. Citado na página 41.

KOMAROVA, S. V. Mathematical model of paracrine interactions between osteoclasts and osteoblasts predicts anabolic action of parathyroid hormone on bone. **Endocrinology**, Endocrine Society, v. 146, n. 8, p. 3589–3595, 2005. Citado nas páginas 19, 81, 82 e 178.

KOMAROVA, S. V.; SMITH, R. J.; DIXON, S. J.; SIMS, S. M.; WAHL, L. M. Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. **Bone**, Elsevier, v. 33, n. 2, p. 206–215, 2003. Citado nas páginas 18, 38, 40, 80, 81, 93, 95 e 116.

KROLL, M. H. Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption. **Bulletin of mathematical biology**, Springer, v. 62, n. 1, p. 163–188, 2000. Citado na página 38.

KULAK, C. A. M.; MAÑAS, N. C. P.; JÚNIOR, J. K.; RAMOS, C. S.; BORBA, V. Z. C. Osteoporose. **RBM rev. bras. med.**, v. 68, n. 12, 2011. Citado nas páginas 62, 63 e 65.

LANGDAHL, B.; FERRARI, S.; DEMPSTER, D. W. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. **Therapeutic advances in musculoskeletal disease**, SAGE Publications Sage UK: London, England, v. 8, n. 6, p. 225–235, 2016. Citado na página 51.

LEMAIRE, T.; NAÏLI, S.; RÉMOND, A. Multiscale analysis of the coupled effects governing the movement of interstitial fluid in cortical bone. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, Springer, v. 5, n. 1, p. 39–52, 2006. Citado na página 72.

LEMAIRE, V.; TOBIN, F. L.; GRELLER, L. D.; CHO, C. R.; SUVA, L. J. Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. **Journal of theoretical biology**, Elsevier, v. 229, n. 3, p. 293–309, 2004. Citado nas páginas 19, 27, 38, 39, 41, 43, 80, 81, 82, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 95, 116, 143, 144, 150, 151, 152, 154, 180, 190 e 191.

LIN, J.; DUGGAN, D.; CHEN, I.-W.; ELLSWORTH, R. Physiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic bisphosphonate, in laboratory animals. **Drug Metabolism and Disposition**, ASPET, v. 19, n. 5, p. 926–932, 1991. Citado na página 147.

LIN, J. H.; CHEN, I.; DELUNA, F. A.; HICHENS, M. Renal handling of alendronate in rats. an uncharacterized renal transport system. **Drug metabolism and disposition**, ASPET, v. 20, n. 4, p. 608–613, 1992. Citado na página 147.

MAGNIER, C.; WENDLING-MANSUY, S.; CHABRAND, P. Modèle de remodelage osseux au sein du tissu trabéculaire sous-contraint. **Comptes Rendus Mécanique**, Elsevier, v. 335, n. 1, p. 48–55, 2007. Citado na página 59.

MALDONADO, S.; BORCHERS, S.; FINDEISEN, R.; ALLGOWER, F. Mathematical modeling and analysis of force induced bone growth. In: IEEE. **Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE**. [S.l.], 2006. p. 3154–3157. Citado nas páginas 19, 75, 76, 77, 82 e 83.

MALONE, A. M.; ANDERSON, C. T.; TUMMALA, P.; KWON, R. Y.; JOHNSTON, T. R.; STEARNS, T.; JACOBS, C. R. Primary cilia mediate mechanosensing in bone cells by a calcium-independent mechanism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, National Acad Sciences, v. 104, n. 33, p. 13325–13330, 2007. Citado nas páginas 18 e 74.

MARTIN, B. A theory of fatigue damage accumulation and repair in cortical bone. **Journal of Orthopaedic Research**, Wiley Online Library, v. 10, n. 6, p. 818–825, 1992. Citado na página 58.

MARTIN, M.; BUCKLAND-WRIGHT, J. Sensitivity analysis of a novel mathematical model identifies factors determining bone resorption rates. **Bone**, Elsevier, v. 35, n. 4, p. 918–928, 2004. Citado nas páginas 19, 80, 81 e 84.

MARTIN, R. B. Porosity and specific surface of bone. **Critical reviews in biomedical engineering**, v. 10, n. 3, p. 179–222, 1983. Citado nas páginas 24, 58 e 167.

MARTIN, T. Paracrine regulation of osteoclast formation and activity: milestones in discovery. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**, Hylonome, v. 4, n. 3, p. 243, 2004. Citado na página 150.

MATSUURA, Y.; OHARU, S.; TAKATA, T.; TAMURA, A. Mathematical approaches to bone reformation phenomena and numerical simulations. **Journal of computational and Applied Mathematics**, Elsevier, v. 158, n. 1, p. 107–119, 2003. Citado na página 59.

MATSUURA, Y.; OHARU, S.; TEBBS, D. *et al.* On a class of reaction-diffusion systems describing bone remodelling phenomena. **Nihonkai mathematical journal**, Niigata University, Department of Mathematics, v. 13, n. 1, p. 17–32, 2002. Citado na página 59.

MCCLUNG, M. R.; LEWIECKI, E. M.; COHEN, S. B.; BOLOGNESE, M. A.; WOODSON, G. C.; MOFFETT, A. H.; PEACOCK, M.; MILLER, P. D.; LEDERMAN, S. N.; CHESNUT, C. H. *et al.* Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. **New England Journal of Medicine**, Mass Medical Soc, v. 354, n. 8, p. 821–831, 2006. Citado na página 64.

MCMULLIN, T. S. Drugs. In: REDDY, M.; YANG, R.; ANDERSEN, M. E.; III, H. J. C. I. (Ed.). **Physiologically based pharmacokinetic modeling: science and applications**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2005. cap. 10, p. 273–296. Citado na página 39.

MCNAMARA, L. M.; PRENDERGAST, P. J. Bone remodelling algorithms incorporating both strain and microdamage stimuli. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 40, n. 6, p. 1381–1391, 2007. Citado nas páginas 17, 57 e 58.

MEIJSTER, A. **Efficient sequential and parallel algorithms for morphological image processing**. [S.l.]: University Library Groningen[Host], 2004. Citado na página 132.

MÉNDEZ-GIL, A.; PRAT-FABREGAT, S.; DOMINGO-TREPAT, A.; NAVARRO-LÓPEZ, M.; CAMACHO-CARRASCO, P.; CARREÑO-DELGADO, A.; ZUMBADO-DIJERES, J.; GARCÍA-ELVIRA, R.; RÍOS-MARTÍN, M.; GARCÍA-TARRIÑO, R. *et al.* ¿ qué sabemos de las fracturas atípicas en los pacientes en tratamiento con bifosfonatos? revisión bibliográfica a raíz de una serie de casos. **Revista española de cirugía ortopédica y traumatología**, Elsevier, v. 57, n. 2, p. 95–105, 2013. Citado nas páginas 63 e 67.

MERCURI, E. G. F. **Modelagem multiescala de tecidos mineralizados considerando a micromecânica da dinâmica celular**. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil, 2013. Citado nas páginas 42, 60 e 190.

MEULEN, M. C. van der; BOSKEY, A. L. Atypical subtrochanteric femoral shaft fractures: role for mechanics and bone quality. **Arthritis research & therapy**, BioMed Central, v. 14, n. 4, p. 220, 2012. Citado na página 188.

MILLER, P. D. Denosumab: anti-rankl antibody. **Current osteoporosis reports**, Springer, v. 7, n. 1, p. 18–22, 2009. Citado na página 150.

MORGAN, E. F.; BAYRAKTAR, H. H.; KEAVENY, T. M. Trabecular bone modulus–density relationships depend on anatomic site. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 36, n. 7, p. 897–904, 2003. Citado nas páginas 40, 118 e 140.

MORI, T.; TANAKA, K. Average stress in matrix and average elastic energy of materials with misfitting inclusions. **Acta metallurgica**, Elsevier, v. 21, n. 5, p. 571–574, 1973. Citado na página 39.

MOROZ, A.; CRANE, M. C.; SMITH, G.; WIMPENNY, D. I. Phenomenological model of bone remodeling cycle containing osteocyte regulation loop. **Biosystems**, Elsevier, v. 84, n. 3, p. 183–190, 2006. Citado nas páginas 19 e 82.

MULLENDER, M.; HUISKES, R. Proposal for the regulatory mechanism of wolff's law. **Journal of orthopaedic research**, Wiley Online Library, v. 13, n. 4, p. 503–512, 1995. Citado na página 76.

_____. Osteocytes and bone lining cells: which are the best candidates for mechano-sensors in cancellous bone? **Bone**, Elsevier, v. 20, n. 6, p. 527–532, 1997. Citado nas páginas 57 e 77.

MÜLLER, R. Long-term prediction of three-dimensional bone architecture in simulations of pre-, peri-and post-menopausal microstructural bone remodeling. **Osteoporosis International**, Springer, v. 16, n. 2, p. S25–S35, 2005. Citado na página 59.

NALLA, R. K.; KINNEY, J. H.; RITCHIE, R. O. Mechanistic fracture criteria for the failure of human cortical bone. **Nature materials**, Nature Publishing Group, v. 2, n. 3, p. 164, 2003. Citado na página 163.

NEDOMA, J.; STEHLIK, J. **Mathematical and Computational Methods and Algorithms in Biomechanics: Human Skeletal Systems**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2011. v. 12. Citado nas páginas 45, 49 e 160.

NESTOROV, I. Whole body pharmacokinetic models. **Clinical pharmacokinetics**, Springer, v. 42, n. 10, p. 883–908, 2003. Citado nas páginas 39, 40, 116 e 148.

NESTOROV, I. A.; AARONS, L. J.; ARUNDEL, P. A.; ROWLAND, M. Lumping of whole-body physiologically based pharmacokinetic models. **Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics**, Springer, v. 26, n. 1, p. 21–46, 1998. Citado na página 40.

NEWTON, I. **The Principia: mathematical principles of natural philosophy**. [S.l.]: Univ of California Press, 1999. Citado na página 49.

NIST. **X-Ray Mass Attenuation Coefficients — National Institute of Standards and Technology, Physical Measurement Laboratory**. 2017. [Online; accessed 07-abril-2017]. Disponível em: <<https://www.nist.gov/pml/x-ray-mass-attenuation-coefficients>>. Acesso em: 07/04/2017. Citado nas páginas 27, 126 e 127.

NOGUEIRA, A. C. F.; ZERBINI, C. A. F. Fraturas atípicas de fêmur. **Conectividade Ossea**, Informativo Oficial da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, Sociedade Brasileira de Osteoporose e Sociedade Brasileira para Estudos do Metabolismo Osseo e Mineral, v. 29, n. 1, p. 4–6, 2011. Citado nas páginas 65 e 66.

- NYMAN, J. S.; YEH, O. C.; HAZELWOOD, S. J.; MARTIN, R. B. A theoretical analysis of long-term bisphosphonate effects on trabecular bone volume and microdamage. **Bone**, Elsevier, v. 35, n. 1, p. 296–305, 2004. Citado na página 58.
- ODVINA, C. V.; ZERWEKH, J. E.; RAO, D. S.; MAALOUF, N.; GOTTSCHALK, F. A.; PAK, C. Y. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Endocrine Society, v. 90, n. 3, p. 1294–1301, 2005. Citado nas páginas 67 e 188.
- O’FLAHERTY, E. J. Physiologically based models for bone-seeking elements: Iii. human skeletal and bone growth. **Toxicology and applied pharmacology**, Elsevier, v. 111, n. 2, p. 332–341, 1991. Citado nas páginas 148 e 149.
- PADILLA, F.; JENSON, F.; BOUSSON, V.; PEYRIN, F.; LAUGIER, P. Relationships of trabecular bone structure with quantitative ultrasound parameters: In vitro study on human proximal femur using transmission and backscatter measurements. **Bone**, Elsevier, v. 42, n. 6, p. 1193–1202, 2008. Citado na página 155.
- PARDO, X. M.; CARREIRA, M. J.; MOSQUERA, A.; CABELLO, D. A snake for ct image segmentation integrating region and edge information. **Image and Vision Computing**, Elsevier, v. 19, n. 7, p. 461–475, 2001. Citado na página 134.
- PAUWELS, F. Grundriss einer biomechanik der frakturheilung. In: **Gesammelte Abhandlungen zur funktionellen Anatomie des Bewegungsapparates**. [S.l.]: Springer, 1965. p. 139–182. Citado na página 48.
- PERTINEZ, H.; CHENEL, M.; AARONS, L. A physiologically based pharmacokinetic model for strontium exposure in rat. **Pharmaceutical research**, Springer, v. 30, n. 6, p. 1536–1552, 2013. Citado nas páginas 148 e 149.
- PINHEIRO, M. d. M. Mortalidade após fratura por osteoporose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, SciELO Brasil, v. 52, n. 7, p. 1071–1072, 2008. Citado na página 38.
- PINHEIRO, M. d. M.; EIS, S. R. Epidemiology of osteoporotic fractures in brazil: what we have and what we need. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, SciELO Brasil, v. 54, n. 2, p. 164–170, 2010. Citado na página 60.
- PIVONKA, P.; ZIMAK, J.; SMITH, D. W.; GARDINER, B. S.; DUNSTAN, C. R.; SIMS, N. A.; MARTIN, T. J.; MUNDY, G. R. Model structure and control of bone remodeling: a theoretical study. **Bone**, Elsevier, v. 43, n. 2, p. 249–263, 2008. Citado nas páginas 19, 39, 40, 60, 84, 89, 90, 95, 115, 116, 143, 144, 150, 178 e 190.
- POELERT, S.; VALSTAR, E.; WEINANS, H.; ZADPOOR, A. A. Patient-specific finite element modeling of bones. **Proceedings of the institution of mechanical engineers, Part H: Journal of engineering in medicine**, SAGE Publications Sage UK: London, England, v. 227, n. 4, p. 464–478, 2013. Citado na página 134.
- PORRAS, A. G.; HOLLAND, S. D.; GERTZ, B. J. Pharmacokinetics of alendronate. **Clinical pharmacokinetics**, Springer, v. 36, n. 5, p. 315–328, 1999. Citado na página 147.

PRESTWOOD, K. M.; KENNY, A. M.; KLEPPINGER, A.; KULLDORFF, M. Ultralow-dose micronized 17β -estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. **Jama**, American Medical Association, v. 290, n. 8, p. 1042–1048, 2003. Citado na página 60.

QIN, Q.-H.; WANG, Y.-N. A mathematical model of cortical bone remodeling at cellular level under mechanical stimulus. **Acta Mechanica Sinica**, Springer, v. 28, n. 6, p. 1678–1692, 2012. Citado nas páginas 71, 78, 79 e 190.

RAISZ, L. G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. **The Journal of clinical investigation**, Am Soc Clin Investig, v. 115, n. 12, p. 3318–3325, 2005. Citado na página 60.

RECKER, R.; LAPPE, J.; DAVIES, K. M.; HEANEY, R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. **Journal of Bone and Mineral Research**, Wiley Online Library, v. 19, n. 10, p. 1628–1633, 2004. Citado na página 54.

REYES-ALDASORO, C. C. **Biomedical image analysis recipes in MATLAB: for life scientists and engineers**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2015. Citado na página 133.

RHO, J.; HOBATHO, M.; ASHMAN, R. Relations of mechanical properties to density and ct numbers in human bone. **Medical engineering & physics**, Elsevier, v. 17, n. 5, p. 347–355, 1995. Citado na página 41.

RIEGER, R. **Modélisation mécano-biologique par éléments finis de l'os trabéculaire: des activités cellulaires au remodelage osseux**. Tese (Doutorado) — Université d'Orléans, 2011. Citado nas páginas 17, 18, 38, 53, 54, 55, 59, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 143 e 178.

RIERA, R.; TREVISANI, V. F. M.; RIBEIRO, J. P. N. Osteoporose: a importância da prevenção de quedas. **Rev Bras Reumatol**, v. 43, n. 6, p. 364–8, 2003. Citado na página 62.

ROSENBAUM, S. E. **Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics: An integrated textbook and computer simulations**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2016. Citado nas páginas 39, 97, 99, 101 e 183.

ROSS, D. S.; MEHTA, K.; CABAL, A. Mathematical model of bone remodeling captures the antiresorptive and anabolic actions of various therapies. **Bulletin of mathematical biology**, Springer, v. 79, n. 1, p. 117–142, 2017. Citado nas páginas 71, 151, 153, 154 e 178.

ROUX, W. **Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen: Bd. Entwicklungsmechanik des Embryo**. [S.l.]: Wilhelm Engelmann, 1895. v. 2. Citado na página 48.

RÜBERG, T. Computer simulation of adaptive bone remodeling. **Master's thesis, Centro Politécnico Superior Zaragoza, Technische Universität at Braunschweig**, 2003. Citado nas páginas 24, 94, 167 e 189.

RUIMERMAN, R.; HILBERS, P.; RIETBERGEN, B. V.; HUISKES, R. A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 38, n. 4, p. 931–941, 2005. Citado na página 58.

RUSSELL, R.; WATTS, N.; EBETINO, F.; ROGERS, M. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. **Osteoporosis international**, Springer, v. 19, n. 6, p. 733–759, 2008. Citado nas páginas 27 e 65.

RUSSELL, R. G. G. Bisphosphonates: the first 40 years. **Bone**, Elsevier, v. 49, n. 1, p. 2–19, 2011. Citado nas páginas 17 e 63.

RYSER, M. D.; NIGAM, N.; KOMAROVA, S. V. Mathematical modeling of spatio-temporal dynamics of a single bone multicellular unit. **Journal of bone and mineral research**, Wiley Online Library, v. 24, n. 5, p. 860–870, 2009. Citado na página 84.

SAINT-EXUPERY, A. de. **Le Petit Prince / The Little Prince**. Gallimard Jeunesse, 2010. (The Little Prince Series). ISBN 9780547482651. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=dA54RAAACAAJ>>. Citado nas páginas 7, 159 e 187.

SANDERS, K.; PASCO, J.; UGONI, A.; NICHOLSON, G.; SEEMAN, E.; MARTIN, T.; SKORIC, B.; PANAHI, S.; KOTOWICZ, M. The exclusion of high trauma fractures may underestimate the prevalence of bone fragility fractures in the community: the geelong osteoporosis study. **Journal of Bone and Mineral Research**, Wiley Online Library, v. 13, n. 8, p. 1337–1342, 1998. Citado na página 61.

SANTÉ, H. A. de. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. **Saint-Denis La Plaine: HAS**, 2006. Citado nas páginas 37 e 38.

SARAMAGO, J.; PIZA, A. **O conto da ilha desconhecida**. Companhia das Letras, 1998. ISBN 9788571648494. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=yLPtmNNckQgC>>. Citado na página 9.

SCHEINER, S.; PIVONKA, P.; HELLMICH, C. Coupling systems biology with multiscale mechanics, for computer simulations of bone remodeling. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, Elsevier, v. 254, p. 181–196, 2013. Citado nas páginas 19, 39, 41, 60, 91, 92, 95, 144, 151, 153, 155, 157, 178, 180 e 194.

_____. Poromicromechanics reveals that physiological bone strains induce osteocyte-stimulating lacunar pressure. **Biomechanics and modeling in mechanobiology**, Springer, v. 15, n. 1, p. 9–28, 2016. Citado nas páginas 79 e 155.

SCHEINER, S.; PIVONKA, P.; SMITH, D.; DUNSTAN, C.; HELLMICH, C. Mathematical modeling of postmenopausal osteoporosis and its treatment by the anti-catabolic drug denosumab. **International journal for numerical methods in biomedical engineering**, Wiley Online Library, v. 30, n. 1, p. 1–27, 2014. Citado nas páginas 40, 114, 115 e 116.

SCHILCHER, J.; KOEPPEN, V.; ASPENBERG, P.; MICHAËLSSON, K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use: full report of a nationwide study. **Acta orthopaedica**, Taylor & Francis, v. 86, n. 1, p. 100–107, 2015. Citado na página 67.

SCHILEO, E.; DALL'ARA, E.; TADDEI, F.; MALANDRINO, A.; SCHOTKAMP, T.; BALEANI, M.; VICECONTI, M. An accurate estimation of bone density improves the accuracy of subject-specific finite element models. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 41, n. 11, p. 2483–2491, 2008. Citado nas páginas 40 e 117.

- SCHILEO, E.; TADDEI, F.; CRISTOFOLINI, L.; VICECONTI, M. Subject-specific finite element models implementing a maximum principal strain criterion are able to estimate failure risk and fracture location on human femurs tested in vitro. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 41, n. 2, p. 356–367, 2008. Citado na página 163.
- SCHILEO, E.; TADDEI, F.; MALANDRINO, A.; CRISTOFOLINI, L.; VICECONTI, M. Subject-specific finite element models can accurately predict strain levels in long bones. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 40, n. 13, p. 2982–2989, 2007. Citado nas páginas 40 e 117.
- SEINSHEIMER, F. Subtrochanteric fractures of the femur. **J Bone Joint Surg Am**, The American Orthopedic Association, v. 60, n. 3, p. 300–306, 1978. Citado na página 66.
- SHANE, E.; BURR, D.; EBELING, P. R.; ABRAHAMSEN, B.; ADLER, R. A.; BROWN, T. D.; CHEUNG, A. M.; COSMAN, F.; CURTIS, J. R.; DELL, R. *et al.* Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the american society for bone and mineral research. **Journal of Bone and Mineral Research**, Wiley Online Library, v. 25, n. 11, p. 2267–2294, 2010. Citado nas páginas 66, 67, 68 e 188.
- SMITH, M. R.; EGERDIE, B.; TORIZ, N. H.; FELDMAN, R.; TAMMELA, T. L.; SAAD, F.; HERACEK, J.; SZWEDOWSKI, M.; KE, C.; KUPIC, A. *et al.* Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, Mass Medical Soc, v. 361, n. 8, p. 745–755, 2009. Citado na página 64.
- SNYDER, S. M.; SCHNEIDER, E. Estimation of mechanical properties of cortical bone by computed tomography. **Journal of Orthopaedic Research**, Wiley Online Library, v. 9, n. 3, p. 422–431, 1991. Citado nas páginas 118 e 140.
- SOTTO-MAIOR, B. S.; MERCURI, E. G. F.; SENNA, P. M.; ASSIS, N. M. S. P.; FRANCISCHONE, C. E.; CURY, A. A. D. B. Evaluation of bone remodeling around single dental implants of different lengths: a mechanobiological numerical simulation and validation using clinical data. **Computer methods in biomechanics and biomedical engineering**, Taylor & Francis, v. 19, n. 7, p. 699–706, 2016. Citado na página 162.
- SPEIRS, A. D.; HELLER, M. O.; DUDA, G. N.; TAYLOR, W. R. Physiologically based boundary conditions in finite element modelling. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 40, n. 10, p. 2318–2323, 2007. Citado na página 161.
- SRINIVASAN, B.; FOROUHAR, F.; SHUKLA, A.; SAMPANGI, C.; KULKARNI, S.; ABASHIDZE, M.; SEETHARAMAN, J.; LEW, S.; MAO, L.; ACTON, T. B. *et al.* Allosteric regulation and substrate activation in cytosolic nucleotidase ii from *Legionella pneumophila*. **The FEBS journal**, Wiley Online Library, v. 281, n. 6, p. 1613–1628, 2014. Citado na página 83.
- SZULC, P.; BOUXSEIN, M. L. Overview of osteoporosis: Epidemiology and clinical management. **Vertebral Fracture Initiative Resource Document PART I**, 2011. Citado nas páginas 27, 61, 62, 64, 65, 115 e 151.
- TABOR, Z.; ROKITA, E. Quantifying anisotropy of trabecular bone from gray-level images. **Bone**, Elsevier, v. 40, n. 4, p. 966–972, 2007. Citado na página 59.
- TADDEI, F.; PANCANTI, A.; VICECONTI, M. An improved method for the automatic mapping of computed tomography numbers onto finite element models. **Medical engineering & physics**, Elsevier, v. 26, n. 1, p. 61–69, 2004. Citado na página 118.

- TAYLOR, C.; LILLIS, C.; LEMONE, P.; LYNN, P. A. **Fundamentals of nursing: The art and science of nursing care**. [S.l.]: Lippincott-Raven, 1997. Citado na página 64.
- TECHNOLOGY, B. U. of. **Biomechanika** 2. 2016. [Online; accessed 5-April-2017]. Disponível em: <<http://biomechanika.fme.vutbr.cz/>>. Acesso em: 05/04/2017. Citado nas páginas 21, 22, 119, 120, 122, 123, 124 e 126.
- TEZUKA, K.-i.; WADA, Y.; TAKAHASHI, A.; KIKUCHI, M. Computer-simulated bone architecture in a simple bone-remodeling model based on a reaction-diffusion system. **Journal of bone and mineral metabolism**, Springer, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2005. Citado na página 59.
- TÖZEREN, A. **Human body dynamics: classical mechanics and human movement**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 1999. Citado nas páginas 45 e 49.
- TRABELSI, N.; MILGROM, C.; YOSIBASH, Z. Patient-specific fe analyses of metatarsal bones with inhomogeneous isotropic material properties. **Journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, Elsevier, v. 29, p. 177–189, 2014. Citado nas páginas 40 e 140.
- TRABELSI, N.; YOSIBASH, Z.; MILGROM, C. Validation of subject-specific automated p-fe analysis of the proximal femur. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 42, n. 3, p. 234–241, 2009. Citado na página 140.
- TRIPATHI, K. **Farmacologia médica**. [S.l.]: Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2006. Citado na página 112.
- TRUC, P. T.; KIM, T.-S.; LEE, S.; LEE, Y.-K. A study on the feasibility of active contours on automatic ct bone segmentation. **Journal of digital imaging**, Springer, v. 23, n. 6, p. 793–805, 2010. Citado na página 134.
- TSUBOTA, K.-i.; ADACHI, T.; TOMITA, Y. Functional adaptation of cancellous bone in human proximal femur predicted by trabecular surface remodeling simulation toward uniform stress state. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 35, n. 12, p. 1541–1551, 2002. Citado na página 59.
- UNIVERSITY OF CAMBRIDGE. **Finite Element Method - Teaching and Learning Packages Library**. 2019. Disponível em: <<https://www.doitpoms.ac.uk/tlplib/fem/intro.php>>. Acesso em: 20 mar. 2019. Citado nas páginas 22 e 127.
- URSO, R.; BLARDI, P.; GIORGI, G. A short introduction to pharmacokinetics. **European review for medical and pharmacological sciences**, VERDUCI PUBLISHERS, v. 6, p. 33–44, 2002. Citado na página 97.
- VENO, P.; NICOLELLA, D.; SIVAKUMAR, P.; KALAJZIC, I.; ROWE, D.; BONEWALD, L.; HARRIS, S.; DALLAS, S. Live imaging of osteocytes within their lacunae reveals cell body and dendrite motions. In: AMER SOC BONE & MINERAL RES 2025 M ST, NW, STE 800, WASHINGTON, DC 20036-3309 USA. **Journal of Bone and Mineral Research**. [S.l.], 2006. v. 21, p. S38–S39. Citado na página 73.
- VICECONTI, M. **Multiscale modeling of the skeletal system**. [S.l.]: Cambridge University Press, 2012. Citado nas páginas 45, 46 e 47.
- VICECONTI, M.; DAVINELLI, M.; TADDEI, F.; CAPPELLO, A. Automatic generation of accurate subject-specific bone finite element models to be used in clinical studies. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 37, n. 10, p. 1597–1605, 2004. Citado nas páginas 17, 40, 47 e 117.

VICECONTI, M.; TADDEI, F.; JAN, S. V. S.; LEARDINI, A.; CRISTOFOLINI, L.; STEA, S.; BARUFFALDI, F.; BALEANI, M. Multiscale modelling of the skeleton for the prediction of the risk of fracture. **Clinical biomechanics**, Elsevier, v. 23, n. 7, p. 845–852, 2008. Citado na página 60.

VICKERS, M. R.; MACLENNAN, A. H.; LAWTON, B.; FORD, D.; MARTIN, J.; MEREDITH, S. K.; DESTAVOLA, B. L.; ROSE, S.; DOWELL, A.; WILKES, H. C. *et al.* Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (wisdom): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. **Bmj**, British Medical Journal Publishing Group, v. 335, n. 7613, p. 239, 2007. Citado na página 62.

WANG, Y.; MCNAMARA, L. M.; SCHAFFLER, M. B.; WEINBAUM, S. A model for the role of integrins in flow induced mechanotransduction in osteocytes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, National Acad Sciences, v. 104, n. 40, p. 15941–15946, 2007. Citado nas páginas 18, 75 e 76.

WEINBAUM, S.; COWIN, S.; ZENG, Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 27, n. 3, p. 339–360, 1994. Citado na página 72.

WEINSTEIN, R. S.; ROBERSON, P. K.; MANOLAGAS, S. C. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. **New England Journal of Medicine**, Mass Medical Soc, v. 360, n. 1, p. 53–62, 2009. Citado na página 64.

WHALEN, R.; CARTER, D.; STEELE, C. Influence of physical activity on the regulation of bone density. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 21, n. 10, p. 825–837, 1988. Citado na página 166.

WIKIPÉDIA. **Escala Hounsfield — Wikipédia, a enciclopédia livre**. 2015. [Online; accessed 9-novembro-2015]. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Escala_Hounsfield&oldid=43882085>. Acesso em: 09/11/2016. Citado nas páginas 27 e 126.

_____. **Voxel — Wikipédia, a enciclopédia livre**. 2016. [Online; accessed 24-outubro-2016]. Disponível em: <<https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Voxel&oldid=47033990>>. Acesso em: 26/10/2016. Citado na página 122.

_____. **Dendrito — Wikipédia, a enciclopédia livre**. 2017. [Online; accessed 16-março-2017]. Disponível em: <<https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Dendrito&oldid=48286862>>. Acesso em: 23/03/2011. Citado na página 74.

WIKIPEDIA. **Enteric coating — Wikipedia, The Free Encyclopedia**. 2016. [Online; accessed 5-April-2017]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Enteric_coating&oldid=748398501>. Acesso em: 05/04/2017. Citado na página 64.

_____. **Fairbairn steam crane — Wikipedia, The Free Encyclopedia**. 2017. [Online; accessed 5-April-2017]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Fairbairn_steam_crane&oldid=760768596>. Acesso em: 05/04/2017. Citado nas páginas 17 e 46.

WIMPENNY, D. I.; MOROZ, A. On allosteric control model of bone turnover cycle containing osteocyte regulation loop. **Biosystems**, Elsevier, v. 90, n. 2, p. 295–308, 2007. Citado nas páginas 19 e 83.

WOLFF, J. Das gesetz der transformation der knochen. **DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift**, © Georg Thieme Verlag, Stuttgart, v. 19, n. 47, p. 1222–1224, 1893. Citado nas páginas 17, 46, 47 e 48.

XIAO, Z.; ZHANG, S.; MAHLIOS, J.; ZHOU, G.; MAGENHEIMER, B. S.; GUO, D.; DALLAS, S. L.; MASER, R.; CALVET, J. P.; BONEWALD, L. *et al.* Cilia-like structures and polycystin-1 in osteoblasts/osteocytes and associated abnormalities in skeletogenesis and runx2 expression. **Journal of Biological Chemistry**, ASBMB, v. 281, n. 41, p. 30884–30895, 2006. Citado na página 74.

YOKLEY, K.; TRAN, H. T.; PEKARI, K.; RAPPAPORT, S.; RIIHIMAKI, V.; ROTHMAN, N.; WAIDYANATHA, S.; SCHLOSSER, P. M. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of benzene in humans: a bayesian approach. **Risk Analysis**, Wiley Online Library, v. 26, n. 4, p. 925–943, 2006. Citado nas páginas 146 e 149.

YOSIBASH, Z.; TRABELSI, N.; MILGROM, C. Reliable simulations of the human proximal femur by high-order finite element analysis validated by experimental observations. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 40, n. 16, p. 3688–3699, 2007. Citado na página 140.

YOU, L.; COWIN, S. C.; SCHAFFLER, M. B.; WEINBAUM, S. A model for strain amplification in the actin cytoskeleton of osteocytes due to fluid drag on pericellular matrix. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 34, n. 11, p. 1375–1386, 2001. Citado nas páginas 18, 74 e 75.

YUN, M.-H.; WOO, J.-S.; KWON, K.-I. Bioequivalence and pharmacokinetics of 70 mg alendronate sodium tablets by measuring alendronate in plasma. **Archives of pharmacal research**, Springer, v. 29, n. 4, p. 328–332, 2006. Citado na página 168.

ZANNONI, C.; MANTOVANI, R.; VICECONTI, M. Material properties assignment to finite element models of bone structures: a new method. **Medical Engineering & Physics**, Elsevier, v. 20, n. 10, p. 735–740, 1999. Citado nas páginas 136 e 138.

ZAOU, A. Continuum micromechanics: survey. **Journal of Engineering Mechanics**, American Society of Civil Engineers, v. 128, n. 8, p. 808–816, 2002. Citado na página 155.

ZHENG, N.; TANG, N.; QIN, L. Atypical femoral fractures and current management. **Journal of Orthopaedic Translation**, Elsevier, v. 7, p. 7–22, 2016. Citado nas páginas 67 e 69.

ZIENKIEWICZ, O. C.; TAYLOR, R. L.; ZHU, J. Z. **The finite element method: its basis and fundamentals**. [S.l.]: Elsevier, 2005. Citado na página 130.